Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Michael Arnold
und
Aus dem Pathologischen Institut der Städt. Kliniken
Wuppertal
Direktor: Professor Dr. med. Günther Schubert

Veränderungen am Harnblasenepithel des alten Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Plattenepithelmetaplasie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ines Johanna Barbara Klöter
aus
Wuppertal
1984

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Michael Arnold
und
Aus dem Pathologischen Institut der Städt. Kliniken
Wuppertal
Direktor: Professor Dr. med. Günther Schubert

Veränderungen am Harnblasenepithel des alten Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Plattenepithelmetaplasie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ines Johanna Barbara Klöter
aus
Wuppertal
1984

Dekan: Prof. Dr. med. G. Fichtner

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Chr. Kleßen
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Fischbach

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG 1

B. MATERIAL UND METHODEN 4

I. Histologie und Morphometrie 4

1. Untersuchtes Material 4

2. Histologische Färbemethoden 4

2.1. Hämatoxylin-Eosin-Färbung 4

2.2. Kaliumpermanganat-Hämatoxylin-Färbung zum Nachweis von Keratohyalin 4

2.3. Fibrinfärbung zum Nachweis einer intraepithelial verhornenden Schicht 4

3. Parameter zur Charakterisierung der Plattenepithelmetaplasie 5

3.1. Histologische Parameter 5

3.2. Morphometrische Parameter 5

II. Histochemische Verfahren 7

1. Untersuchtes Material 7

1.1. Seine Charakteristik und seine Lokalisationen innerhalb der Harnblase 7

1.2. Fixierung, Einbettung, Schnittdicke und Aufziehtechnik auf Objektträger 7

2. Histochemische Techniken 8

2.1. Nachweis von 1,2-Glykolen in Glykogen und komplexen Glykokonjugaten 8

3. Nachweis von Glykogen mittels des Diastasetests 8

4.1. Nachweis von sauren Gruppen polyanionischer komplexer Glykokonjugate 9

4.2. Kombinierter Nachweis saurer und neutraler Gruppen in Glykokonjugaten 9

4.3.1. Nachweis von Sialinsäureresten mittels des Sialidasetestes 9

4.3.2. Nachweis primär sialidaseresistenter Sialinsäurereste .. 9

5.1. Nachweis von Sulfomucinen mittels der high iron diamine (HID)-Reaktion 10

5.1.1. Nachweis von Sulfo- und Carboxymucinen durch kombinierte HID-AB pH 2,6-Reaktion 10

6.1. Nachweis von Disulfidgruppen in Proteinbausteinen komplexer Glykokonjugate und im Keratin 10

7.1. Nachweis von Disulfidgruppen nach Hergersberg 10

Verwendete Reagenzien 11

C. ERGEBNISSE 12

I. Ergebnisse der histologischen und morphometrischen Untersuchungen 12

1. Alters- und Geschlechtsverteilung der PEM 12

2. Histologische Untersuchungen 14

2.1. Struktur des Plattenepithels 14

2.2. Zellhöhe der Basalzellschicht 14

2.3. Gesamthöhe des Epithels 14

2.4. Mitosehäufigkeit der teilungsfähigen Zellschicht 16

2.5. Charakteristika der atypischen PEM 19

3. Morphometrische Untersuchungen 21

3.1. Länge der Basalzellschicht 21

3.2. Ausdehnung der PEM 21

II. Histologisch orientierte Färbemethoden 24

1. Kaliumpermanganat-Hämatoxylinfärbung 24

2. Fibrinfärbung 24

III. Ergebnisse der histochemischen Untersuchungen 24

1. Mittels histochemischer Techniken im Plattenepithel und Übergangsepithel nachzuweisende funktionelle Gruppen ... 24

1.1. Aldehydgruppen aus 1,2 Glykolen mittels der Bleitetraacetat-Schiff-Methode bzw. Perjodsäure-Schiff-Reaktion . 24

1.2. Saure Gruppen polyanionischer Glykokonjugate 25

1.3. Disulfidgruppen 25

2.1. Plattenepithelmetaplasie im Trigonalbereich und die atypische Plattenepithelmetaplasie 25

2.1.1. Basalmembran der TMP und der atypischen PEM 25

2.1.2. Basalzellschicht, intermediäre und Superfizialzellschichten der Trigonalmetaplasie und der atypischen PEM 26

2.1.3. Interzellularsubstanz und Oberflächenmatrix der Plattenepithelmetaplasie 26

3.1. Das Urothel, Definitionen und allgemeine Erläuterungen . 28

3.2. Das Urothel in Harnblasen mit TMP und Harnblasen mit atypischer PEM 28

3.2.1. Basalmembran des Übergangsepithels im Trigonalbereich .. 29

3.2.2. Basalzellschicht, intermediäre und Superfizialzellschichten des Urothels im Trigonalbereich 29

3.2.2.1. Lakunen 30

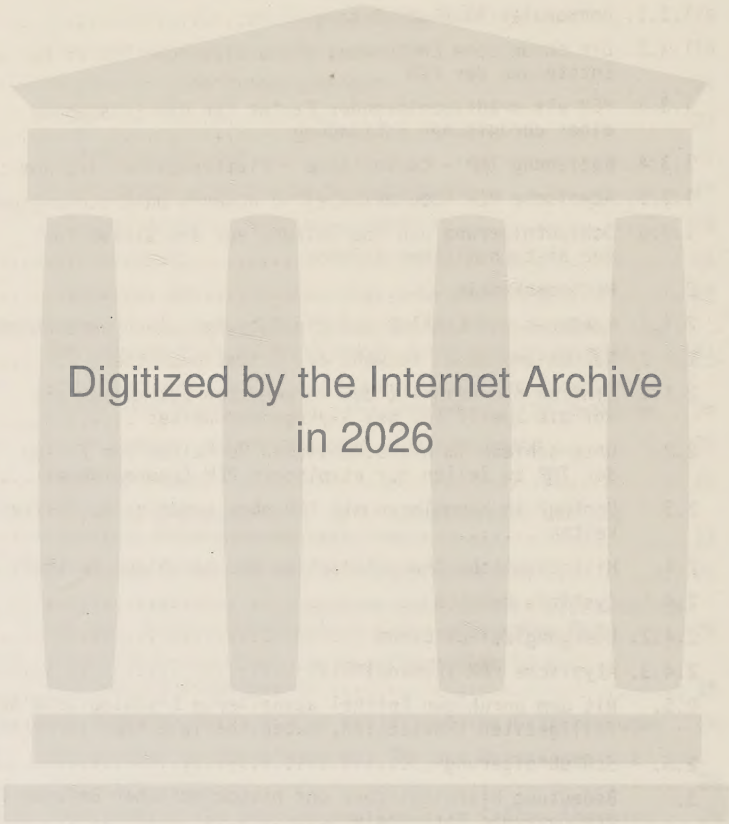
3.2.3. Präparat mit ausgeprägter Cystitis cystica und seine Besonderheiten 31

3.3. Das Urothel in Präparaten mit atypischer PEM und im Präparat mit Gewebe aus der Blase mit Übergangszellcarcinom 32

3.3.1. Zellagen des Urothels und Oberflächenfilm 32

3.3.2. Mastzellen 33

4.1. KOH-PAS-Effekt 34
IV. Tabellarische Übersicht über die wichtigsten histochemischen Befunde (Tabellen I-IV) 35
D. DISKUSSION 42
1. Bewertung der histologischen und morphometrischen Befunde 42
1.1. Altersverteilung der TMP 42
1.2. Histologische Parameter zur Charakterisierung der TMP.. 43
1.3. Ätiologie der Plattenepithelmetaplasie 45
1.3.1. Hormonaler Einfluß: Östrogen 45
1.3.2. Die chronische Entzündung als auslösender Faktor für die Entstehung der PEM 51
1.3.3. PEM als prädisponierender Faktor für die Entstehung einer chronischen Entzündung 52
1.3.4. Beziehung TMP - Leukoplakie - Plattenepithelcarcinom .. 56
1.3.5. Atypische PEM (Leukoplakie) in unserem Untersuchungsgut 59
1.3.6. Schlußfolgerung und Überleitung auf die Diskussion der histochemischen Befunde 61
2.1. Methodenkritik 62
2.1.1. Faktoren mit Einfluß auf die Güte des Glykogennachweises 62
2.1.2. Nachweismethode: Auswahl des Oxidationsmittels 62
2.1.3. Einfluß der Reinheit des verwendeten Enzympräparats auf die Spezifität des Glykogennachweises 63
2.2. Unterschiede im histochemischen Verhalten von Zellen der TMP zu Zellen der atypischen PEM (Leukoplakie) 67
2.3. Urothel in Harnblasen mit TMP ohne sonstige Auffälligkeiten 68
2.4. Histochemische Charakteristika des unruhigen Epithels . 69
2.4.1. Cystitis cystica 69
2.4.2. Übergangszellcarcinom 70
2.4.3. Atypische PEM (Leukoplakie) 71
2.5. Mit dem unruhigen Epithel assoziierte histologische Auffälligkeiten (Mastzellen, subepitheliale Kapillarnetze) 72
2.6. Schlußfolgerung 74
3. Bedeutung histologischer und histochemischer Befunde für Urologie und Pathologie 76
3.1. Normales Urothel - Übergangszellcarcinom 76
3.2. Der urotheliale Oberflächenfilm - Schutzfilm gegen bakterielle Infektionen 77
3.3. Zusammenfassung eigener Ergebnisse - Bedeutung im Hinblick auf die Pathogenese des Übergnagszellcarcinoms .. 79
ZUSAMMENFASSUNG 86
LEBENSLAUF 88
LITERATURVERZEICHNIS 89
BILDTEIL


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536517_0010

EINLEITUNG

Untersuchungen an autoptisch gewonnenem Material der Harnblase des Menschen erwiesen sich wegen der postmortal rasch einsetzenden Autolyse der zu untersuchenden Strukturen als problematisch.

Durch Anwendung einer von SCHUBERT et al. (1981) beschriebenen Technik ist eine optimale Fixierung des Harnblasenepithels möglich geworden.

Das Untersuchungsgut aus insgesamt 110 Harnblasen eines unausgewählten, nicht urologischen Autopsiegutes wurde in Anlehnung an ein von WIENER und KOSS (1979) vorgeschlagenes Schema - sog. Mapping-Technik - zur histologischen Untersuchung aufgearbeitet. Durch diese Technik wurde erreicht, daß ein Großteil des Harnblasenepithels anhand der an repräsentativen Stellen der Harnblase entnommenen Gewebsstreifen histologisch ausgewertet werden konnte. Der Vorteil dieser Methode beruht in der Möglichkeit, das Übergangsepithel als Gesamtheit zu erfassen. Dies erlaubt eine bessere Wertung der Befunde im Hinblick auf Häufigkeit und Relevanz der aufgezeigten Veränderungen.

Untersuchungen dieser Art sind bisher an großen unausgewählten, urologisch symptomlosen Kollektiven nur selten durchgeführt worden. Im Hinblick auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit wird die "Mapping"-Technik der Problematik gerecht, bestimmte Veränderungen der Blasenschleimhaut zu charakterisieren und sie verschiedenen Lokalisationen der Harnblasenwand zuzuordnen.

Proliferative und metaplastische Neubildungen des Übergangsepithels des ableitenden Harntraktes stehen schon seit langem im Vordergrund des Interesses der Urologen und Pathologen. F. K. MOSTOFI hat bereits in seiner Ansprache zum Jahrestreffen der amerikanischen urologischen Gesellschaft im Juni 1952 die besondere Bedeutung der proliferativen und metaplastischen Potenz des Harnblasenepithels herausgestellt. Schon damals war die schwierige Abgrenzung von nicht neoplastischen Prozessen das zentrale Thema.

Umfassende Information über die Häufigkeit und Lokalisation solcher Veränderungen sind nötig, um ihre Wertigkeit im Sinne präblastomatöser Blasenschleimhautveränderungen abschätzen zu können.

Die Häufigkeit urothelialer Harnblasentumoren im fortgeschrittenen Lebensalter legt die Vermutung nahe, daß auch verschiedene proliferative und metaplastische Prozesse mit Bedeutung für die Pathogenese von Blasentumoren in höherem Lebensalter an Häufigkeit zunehmen. In diesem Zusammenhang interessiert im besonderen die Art dieser Veränderungen und ihr Verteilungsmuster innerhalb der Harnblase.

Systematisch morphologische Untersuchungen bezüglich eines möglichen Zusammenhanges zwischen proliferativen und metaplastischen Prozessen einerseits und der Entstehung von Blasentumoren andererseits wurden fast ausschließlich an ausgewählten Kollektiven wie Trägern von Blasenkarzinomen oder Risikopatienten durchgeführt (UTZ 1970, SCHADE und SWINNEY 1973, KOSS 1974, 1977, 1979).

In diesen Arbeiten wurde auch das Auftreten einer Plattenepithelmetaplasie erwähnt und diskutiert; es fehlen aber bisher genaue Angaben über Morphologie, Wachstumsverhalten und Verteilungsmuster der Plattenepithelmetaplasie.

Seit ROKITANSKY 1861 erstmalig Veränderungen im Sinn der Harnblasenleukoplakie unter dem Namen Cholesteatoma beschrieb, blieb diese Erscheinung Ursache von Fehldeutungen und Mißverständnissen. So zeigen allein die veröffentlichten Häufigkeitsangaben über die Geschlechtsverteilung der Plattenepithelmetaplasie, die immer als Leukoplakie bezeichnet wurde, die Unklarheiten, die über diesen Begriff bestanden.

CONNERY fand 1953 in seiner Studie an 45 Fällen das Auftreten der Leukoplakie bei Männern in 71,1%, bei Frauen in 28,9%. ABESHOUSE und TANKIN (1956) konnten hingegen an 43 Fällen ein Geschlechtsverhältnis von Frauen zu Männern von 40:3 feststellen. ROBSONs Übersicht (1936) über die Literatur bis 1936 zeigte dagegen ein 4 1/2 mal häufigeres Vorkommen der Leukoplakie bei Männern an.

Ursache für diese widersprüchlichen Angaben ist eine uneinheitliche Definition der Plattenepithelmetaplasie. Bis heute gültig und anerkannt ist die von McDONALD (1951) aufgestellte Definition der Leukoplakie als Verhornungstendenz eines nicht verhornenden Epithels.

Gegen diese Form der Leukoplakie wurde erstmals von CIFUENTES (1947) die vaginale Form der Plattenepithelmetaplasie des Trigonums der Harnblase als Besonderheit abgegrenzt. Es wurde ferner auf das Auftreten der Trigonalmetaplasie bei gesunden, symptomlosen Patientinnen hingewiesen. Allerdings finden sich auch in der jüngeren Literatur bisher nur lückenhafte Angaben über die Plattenepithelmetaplasie im Trigonum der Harnblase.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die vaginale Form der Plattenepithelmetaplasie von der Leukoplakie abzugrenzen und eine Einordnung der vorliegenden Befunde in den Gesamtzusammenhang proliferativer und metaplastischer Prozesse des Harnblasenepithels vorzunehmen.

B. MATERIAL UND METHODEN

1. Histologie und Morphometrie

1. Untersuchtes Material

Harnblasen von insgesamt 110 nichturologischen Patienten wurden kurz nach dem Tode über einen Ballonkatheter nach Ablassen des Urins mit jeweils 200 ml einer 4%igen Formaldehydlösung fixiert und am folgenden Tag bei der Obduktion entnommen. Auf diese Weise konnten die Blasen post mortem in folgenden Zeiträumen fixiert werden (s. Tab. 1):

Tab. 1 Fixierungsbeginn

Zeit post mortem (min)	bis 15'	16-30'	31-60'	61-120'	121-300'
Blasenanzahl	14	23	33	23	10

Bei 4 Blasen war der genaue Beginn der Fixierung nicht mehr festzustellen.

Nach den in den Diagrammen 8-10 angegebenen Schemata (S.23) wurden in Erweiterung der von KOSS (1977) empfohlenen Quadrantenbiopsie an neun repräsentativen Stellen der Blase jeweils 4 cm lange, 0,5 cm breite Gewebsstreifen exzidiert, wobei die zum Blasenausgang gelegene Seite markiert wurde. Die Gewebsstreifen wurden über eine aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und in üblicher Weise in Paraffin eingebettet. Schnittdicke 7 µm. Unter besonderer Berücksichtigung der Plattenepithelmetaplasie wurden die Schnitte nach histologischen und morphometrischen Kriterien ausgewertet.

2. Histologische Färbemethoden

2.1. Hämatoxylin-Eosin-Färbung (Romeis § 703)

2.2. Kaliumpermanganat-Hämatoxylin-Färbung nach KUTLIK (1971) zum Nachweis von Keratohyalin

2.3 Fibrinfärbung nach WEIGERT (Romeis § 1477ff.) zum Nachweis einer intraepithelial verhornenden Schicht (DIERKS 1927; CIFUENTES 1947).

3. Parameter zur Charakterisierung der Plattenepithelmetaplasie

Im einzelnen haben wir folgende Parameter zur Charakterisierung der vorliegenden Plattenepithelmetaplasie (PEM) registriert:

3.1. Histologische Parameter

a) Struktur der PEM
b) Zellhöhe der Basalzellschicht
c) Gesamthöhe des Epithels
d) Mitosehäufigkeit in der teilungsfähigen Zellschicht
e) Schweregrad und Art der Entzündung (akut/chronisch), falls vorhanden.

3.2. Morphometrische Parameter

a) Länge der Basalzellschicht der PEM
b) Ausdehnung der PEM, ausgehend vom Blasenausgang in Richtung Blaseninneres.

Zu 3.1.: Bei der Beurteilung der Struktur wird der Aufbau des Epithels entsprechend seiner Wachstumsart in drei Gruppen eingeteilt: papilläre, flache und nicht diesen beiden Kategorien eindeutig zuzuordnende Strukturen.

Die Höhe der Basalzellschicht ergibt sich aus der Zählung der Zellagen, die von Basalzellen gebildet werden, wobei diese charakterisiert sind durch einen längsovalen Kern, deutliche Kernbasophilie und eine senkrechte Kernstellung zur Basalmembran.

Die Zellhöhenzählung wird jeweils an drei verschiedenen Stellen der PEM (Anfang, Mitte, Ende), bei papillärer Struktur von der Basis der Zapfen aus, durchgeführt. Zur Bestimmung der Mitosehäufigkeit werden die Mitosen auf einer Strecke von im Mittel 5-6 x 10^3 µm (5-6 mm) ausgezählt; diese Strecke wird für die genaue Längenmessung markiert.

zu 3.2: Die Längenmessung der Basalzellschicht als Parameter zur Bestimmung der Mitoserate erweist sich deshalb als geeignet, weil sich die Mitosen im allgemeinen auf diese Schicht beschränken. Gemessen wird mit einem Kontronmeßgerät vom Typ Digilan, angeschlossen an eine Magnetfeldplatte, die mittels eines Zeichentubus (Leitz) direkt ins Gesichtsfeld projiziert werden kann.

Die mit einem Cursor im Objekt bestimmte Entfernung kann somit in Millimetern direkt auf der Platte gemessen werden. Über einen Eichfaktor (18,3) ergeben sich aus diesen Werten die wahren Längen im Objekt.

Wie bereits geschildert, dient die erste Längenmessung zwischen den Markierungen als Bezugssystem für die Mitosezahl (Mitoseindex: Mitose/mm), die zweite dient der Ermittlung der größtmöglichen Ausdehnung der PEM ausgehend vom Blasenausgang, ungeachtet einer kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Ausbreitung des Plattenepithels (Diagramme 9 und 10, S.23). Die Auswertung der Meßreihen erfolgt nach folgenden statistischen Parametern:

a) Die Spannweite der Plattenepithelausdehnung am jeweiligen Entnahmeort nach Geschlechtern getrennt
b) Die Mittelwerte für Männer und Frauen
c) Zufallsstandardabweichung für die betreffende Stichprobe
d) Mittlerer Fehler der Messungsgesamtheit.

II. Histochemische Verfahren

1. Untersuchtes Material

1.1. Seine Charakteristik und seine Lokalisationen innerhalb der Harnblase

Mittels verschiedener histochemischer Techniken soll an Präparaten aus drei weiblichen und zwei männlichen Harnblasen die typische Trigonalmetaplasie (TMP) und das in den gleichen Gewebsschnitten vorliegende Urothel näher beschrieben und charakterisiert werden.

Drei weitere Präparate, ebenfalls mit einer Plattenepithelmetaplasie (PEM), diese jedoch in atypischer Lokalisation, d.h. außerhalb des Trigonums (Entnahmeorte: 2, 4, 7; vgl. Diagramme 8,9 und 10, S.23), werden den gleichen histochemischen Reaktionen unterzogen und das färberische Verhalten von PEM und Urothel auch hier beurteilt.

Des weiteren wird Gewebsmaterial aus folgenden Harnblasen untersucht: aus einer Harnblase mit histologisch regelrecht aufgebautem Übergangsepithel; aus tumorfreien Abschnitten des Epithels einer Harnblase, die in zwei voneinander unabhängigen Lokalisationen jeweils ein hochdifferenziertes Übergangszellcarcinom aufweist; schließlich ein Präparat aus der Vagina mit regelrecht aufgebautem Vaginalepithel. Das Vaginalgewebe dient bei der Beurteilung des Reaktionsausfalls am Plattenepithel in der Harnblase, insbesondere beim Glykogennachweis und den Färbungen nach KUTLIK und WEIGERT als Eichwert: Hier am Vaginalgewebe fallen diese Reaktionen mit Sicherheit positiv aus und ermöglichen einen qualitativen und quantitativen Vergleich mit den entsprechenden im Plattenepithel nachzuweisenden Strukturen und histochemisch definierten Stoffen (Glykogen, Keratohyalin, Keratin).

1.2. Fixierung, Einbettung, Schnittdicke und Aufziehtechnik auf Objektträger

Von diesen Präparaten, alle in 4%iger Formalinlösung über mindestens 12h fixiert und in Paraffin eingebettet, wurden jeweils 30-40 Serien-

schnitte angefertigt: Schnittdicke 6 µm. Diese wurden auf mit Chromalaun-Gelatine beschichtete Objektträger (PAPPAS 1971) in modifizierter Technik (KLESSEN und REHBEIN 1974) aufgeklebt, um ein Abschwimmen der Schnitte vom Objektträger, insbesondere bei Verwendung von Perameisensäure als Oxidationsmittel, zuverlässig zu vermeiden.

2. Histochemische Techniken

2.1. Nachweis von 1,2-Glykolen in Glykogen und komplexen Glykogenkonjugaten

2.1.1. Bleitetraacetat-Schiff (BTS)-Reaktion (CRIPPA 1951, GRAUMANN 1953 in der Modifikation nach MALININ 1976)

2.1.2. Perjodsäure-Schiff (PAS)-Reaktion (McMANUS 1946, in der Modifikation nach GRAUMANN 1954).

2.1.3. Kaliumhydroxyd-Perjodsäure-Schiff (KOH-PAS)-Reaktion

Nachweis von primär PAS-negativen Mucosubstanzen nach Verseifung der substituierten 1,2 Glykole (KOH-PAS-Reaktion). 5 min 0,5%ige Kalilauge in 80%iger ätnanolischer Lösung bei Zimmertemperatur vor Durchführung der üblichen PAS-Reaktion (HALE 1955; LEV und SPICER 1965; MÄKELA, KORKONEN und LILIUS 1970; CULLING et al. 1974; KLESSEN 1978, Lit.).

3. Nachweis von Glykogen mittels des Diastasetests

Vorbehandlung der Schnitte mit frisch angesetzter, filtrierter Diastaselösung, charakterisiert durch die folgenden Eigenschaften: Diastase 2500 E/g, Maltosebildungsvermögen: min. 1:250. Inkubation der Präparate für 2h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die BTS- bzw. PAS-Färbung durchgeführt. Zum Ausschluß einer wässrigen Extraktion wurden unter identischen Bedingungen (Temperatur und Zeit) vor der BTS- bzw. PAS-Reaktion Kontrollschnitte in diastasefreiem Aqua demin. eingestellt.

4.1. Nachweis von sauren Gruppen polyanionischer komplexer Glykokonjugate

4.1.1. Alcianblau pH 2,6 (1%ige Lösung in 3%iger Essigsäure; WARREN und SPICER 1960)

4.1.2. Alcianblau pH 1,0 (1%ige Lösung in 1,0 n HCl; MOWRY 1956; WARREN und SPICER 1960)

4.1.3. Eisenbindungsreaktion (EBR) nach HALE (1946) in der Modifikation nach GRAUMANN und CLAUSS (1958). Die kolloidale Eisenlösung wurde nach dem Verfahren von MÜLLER (1955) hergestellt.

4.2. Kombinierter Nachweis saurer und neutraler Gruppen in Glykokonjugaten

- in der Sequenz AB pH 2,6 - BTS bzw. AB pH 2,6 - PAS mit und ohne Diastasevorbehandlung, zum Ausschluß von Glykogen
- in der Sequenz Eisenbindungsreaktion (EBR) - PAS-Reaktion.

4.3.1. Nachweis von Sialinsäureresten mittels des Sialidasetestes

Die Schnitte werden mit Sialidaselösung, die unmittelbar vor Gebrauch mit dem gleichen Volumen 0,05 M Acetatpuffer, der 1% NaCl und 0,1% $CaCl_2 \times 2\ H_2O$ enthält, verdünnt. Nach Inkubation in der feuchten Kammer für 18h werden sie der Alcianblau-Reaktion (pH 2,6) bzw. der Eisenbindungsreaktion unterzogen (PEARSE 1972; KLESSEN 1973). Kontrollschnitte werden mit enzymfreier Pufferlösung bei gleicher Temperatur und über die gleiche Zeitdauer inkubiert.

4.3.2. Nachweis primär sialidaseresistenter Sialinsäurereste

Einstellen der Schnitte für 10 min in 0,5%ige Kalilauge in 80%iger äthanolischer Lösung bei Zimmertemperatur, anschließend wird die Inkubation mit Sialidase unter den oben beschriebenen Bedingungen durchgeführt (SPICER und DUVENCI 1966; RAVETTO 1968; CULLING et al. 1974; KLESSEN 1977). Kontrollschnitte werden im Anschluß an die KOH-Behandlung mit sialidasefreier Pufferlösung unter sonst identischen Bedingungen (Zeit, Temperatur) behandelt.

5.1. Nachweis von Sulfomucinen mittels der high iron diamine (HID)-Reaktion

Färbung der Schnitte in der HID-Lösung über 18h bei Raumtemperatur (SPICER 1965).

5.1.1. Nachweis von Sulfo- und Carboxymucinen durch kombinierte HID-AB pH 2,6-Reaktion (SPICER 1965).

6.1. Nachweis von Disulfidgruppen in Proteinbausteinen komplexer Glykokonjugate und im Keratin

Durch Oxidation mittels Perameisensäure werden die Disulfidbrücken in Cystinresten gespalten. Es entstehen stark saure Cysteinsulfonsäurereste (SO_3H-Gruppen), die mit basischen Farbstoffen nachgewiesen werden können. Ansatz der Perameisensäure: 40 ml 38%ige Ameisensäure, 4 ml 30%iges H_2O_2 und 0,5 ml konz. H_2SO_4.

6.1.1. Perameisensäure-Alcianblau pH 2,6 (PA-AB) (ADAMS und SWETTENHAM 1958)

6.1.2. Perameisensäure - high iron diamine (PA-HID)

6.1.3. Perameisensäure -HID-AB pH 2,6-Sequenz zum kombinierten Nachweis primär vorhandener sowie sekundär durch Perameisensäure-Oxidation entstandener saurer Gruppen.

7.1. Nachweis von Disulfidgruppen nach HERGERSBERG

Färbung mit Aldehydfuchsin nach $KMnO_4$-Oxidation der Präparate (HERGERSBERG 1957, nach Romeis § 1607 und 2303). Zur Kontrolle wurde die Aldehydfuchsin-Färbung ohne $KMnO_4$-Voroxidation durchgeführt.

Verwendete Reagenzien:

Bleitetraacetat, Art. 807418 Merck-Schuchardt, Darmstadt

Fuchsin basisch (zur Herstellung von Leukofuchsin), Art. 21915,
reinst (Pararosaniline-HCl) Serva, Heidelberg

Diastase, Art. 3029 Merck, Darmstadt

Alcianblau 8GS Art. 12020, Serva, Heidelberg

Eisen-III-chlorid (zur Herstellung der kolloidalen Eisenlösung)
($FeCl_3 \times 6\ H_2O$) Art. 3943, Merck, Darmstadt

Kaliumferrocyanid ($K_4Fe(CN)_6 \times 3\ H_2O$) Art. II, 4984, Merck, Darmstadt

Sialidase (Neuraminidase) (Vibriocholerae) Art. 253002 C 1 U/ml Behring

Diamine für HID-Reagenz: N,N-dimethyl-m-phenylen-diamindihydrochlorid,
Art. 822039 Merck-Schuchardt, München

N,N-dimethyl-p-phenylen-diamindihydrochlorid Art. 3067 Fluka AG,
Buchs SG

Aldehydfuchsin Art 1 A 360, Chroma Schmidt & Co., Stuttgart

Kaliumpermanganat ($KMnO_4$) Art. 5082, Merck, Darmstadt

C. ERGEBNISSE

I. Ergebnisse der histologischen und morphometrischen Untersuchungen

1. Alters- und Geschlechtsverteilung der PEM

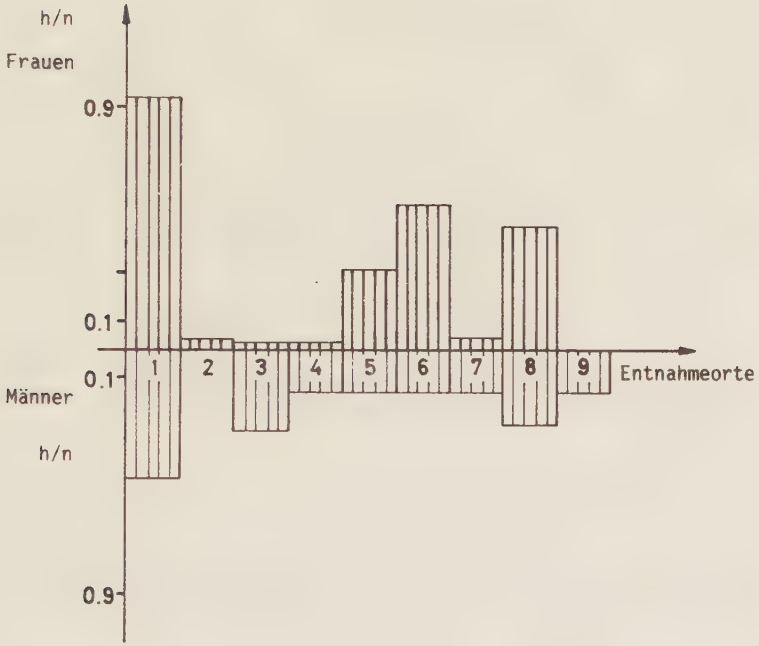
Das mittlere Lebensalter der Verstorbenen beträgt 72,9 Jahre. 57 Verstorbene sind Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 70,5 Jahren; 53 sind Frauen mit einem Altersmittel von 75,5 Jahren. Die Spannweite der Altersverteilung beträgt bei Männern 38-89 Jahre, bei Frauen 45-91 Jahre. Insgesamt wurden 110 Harnblasen untersucht.

In 53 Blasen des Untersuchungsgutes (58,3%) sind Plattenepithelmetaplasien der Blasenschleimhaut nachweisbar, die sich überwiegend um den Blasenausgang, bei einzelnen Patienten jedoch auch am Blasenboden, im dorsalen, lateralen und apikalen Bereich befinden. Zur weiteren morphometrischen und histochemischen Untersuchung als geeignet erweisen sich aber nur 48 Blasen. In den übrigen beträgt die Länge der Plattenepithel-Inseln weniger als $1 \times 10^3 \mu m$ (1 mm) und reicht somit als Untersuchungsmaterial nicht aus.

Im ausgewerteten Untersuchungsgut zeigen 12,3% der Männer (7 von 57 Blasen und 77,4% der Frauen (41 von 53 Blasen) eine ausgedehnte PEM. Die Gynäkotropie dieses Befundes gilt nur für die PEM um das Orficium urethrae internum (Trigonumbereich; Diagramm 1: Darstellung als relative Summenhäufigkeitsverteilung mit zugehöriger Tabelle). So sind Personen mit PEM im Bereich des Trigonums an den Entnahmeorten 1 in 92,6%, am Entnahmeort 5 in 92,3%, am Entnahmeort 6 in 95,4% und am Entnahmeort 8 in 90,9% der Frauen (vgl. Schemazeichnung der Entnahmeorte: Diagramme 8-10, S. 23).

Die Altersverteilung der Personen mit PEM weicht weder beim männlichen noch beim weiblichen Geschlecht signifikant von der des Gesamtkollektives (G.K.) ab: Männer 72,57 Jahre - G.K.: 70,5 Jahre,
Frauen 73,72 Jahre - G.K.: 75,49 Jahre.
Trotzdem fällt auf, daß Männer mit PEM im Mittel älter, Frauen jünger sind als es dem Durchschnitt des jeweiligen Gesamtkollektivs entspricht.

Diagramm 1: Lokalisation der PEM (Entnahmeorte 1-9) als relative Summenhäufigkeitsverteilung (h/n),unter Berücksichtigung des Geschlechts.



Die dem Diagramm 1 zugrundeliegende Tabelle:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
männlich :	3	0	2	1	1	1	1	2	1
weiblich :	38	2	1	1	12	21	1	20	0

2. Histologische Untersuchungen

2.1. Struktur des Plattenepithels

Wachstumsformen	Entnahmeorte								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
flach	20(2)	2	2	1	6	12(1)	1	9(2)	1
papillär	16(1)	1	1	1	7(1)	8	-	11	-
flach/papillär	2	-	-	-	-	-	-	-	-

Erläuterung: Die vor den Klammern angegebenen Zahlen beziehen sich auf Frauen, die in den Klammern angegebenen Zahlen zeigen an, daß es sich um männliche Patienten handelt.

Die flache oder papilläre Form der PEM ist weder für das Geschlecht noch für die Lokalisation der PEM in der Blase kennzeichnend.
Beide Formen treten ungefähr im Verhältnis 1:1 auf.

2.2. Zellhöhe der Basalzellschicht

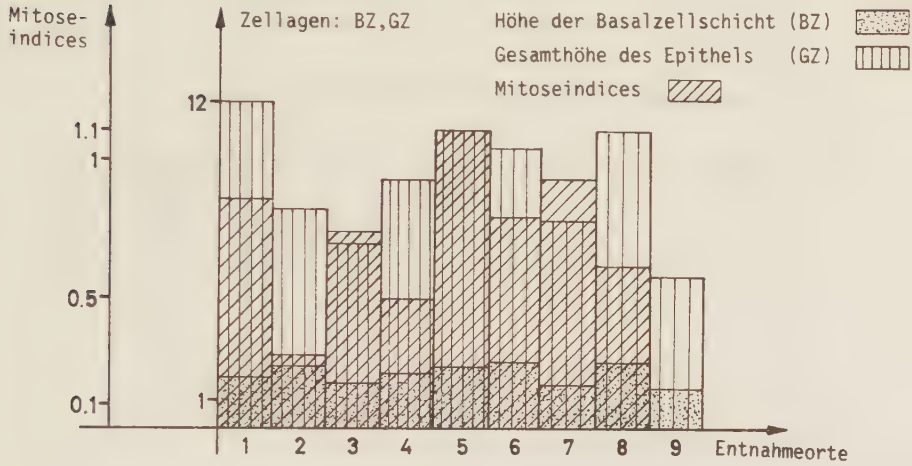
Wie aus dem Diagramm 2 abzuleiten, ergibt sich eine vom Entnahmeort weitgehend unbeeinflußte, relativ konstante Basalzellschichthöhe, die im Mittel zwischen 1 und 2 Zellagen beträgt.

Zum Teil finden wir eine Zwischenschicht, d.h. eine Schicht teilungsfähiger, nicht ausdifferenzierter Zellen. Diese Zellen haben die Charakteristika der Basalzellen schon verloren, unterscheiden sich aber auch von den ausdifferenzierten Plattenepithelien durch ihre nur ansatzweise vorhandene Fähigkeit Glykogen in histochemisch darstellbarer Form zu speichern. Die Höhe dieser Schicht kann zwischen zwei und vier Zellagen schwanken.

2.3. Gesamthöhe des Epithels

Relativ konstante Faktoren finden sich auch bezüglich der Ausbildung der Gesamtzellhöhe der PEM. In der ausdifferenzierten, flächenhaft ausgedehnten PEM beträgt die Gesamtzellhöhe im Mittel zwischen 10-11 Zell-

Diagramm 2: Die Parameter:Basalzellschichthöhe,Gesamtzellschichthöhe und Mitoseindex der PEM werden getrennt je nach Entnahmeort (1-9) graphisch dargestellt.



lagen (Abb. 1). Diese Epithelhöhen werden in den Anfangsstadien der Entwicklung zur reifen PEM noch nicht erreicht. Die Entwicklungsschritte verlaufen über einzelne Plattenepithelzellen im Urothelverband weiter zu deutlich erkennbaren Plattenepithelzellnestern (Abb. 2) und schließlich zur flächig ausgebreiteten, reifen PEM.

2.4. Mitosehäufigkeit der teilungsfähigen Zellschicht

Wie ebenfalls aus dem Diagramm 2 ersichtlich, unterscheiden sich die Mitoseindices der Trigonalmetaplasie (TMP) nicht signifikant von denen der außerhalb des Trigonalbereiches liegenden Entnahmeorten 2,3,4,7 und 9. In der Regel finden sich zwischen 0,5-1 Mitose/mm PEM. Die Diagramme 3-7 (S.17 und 18) erlauben Aussagen über:

a) Häufigkeit definierter Mitoseraten
b) Geschlechtsverteilung
c) Stärke der Entzündung im jeweiligen Fall.

Wie aus den Diagrammen leicht zu ersehen ist, sind hohe Mitoseraten über 2-3 Mitosen/mm PEM selten und kommen außerhalb des Trigonums praktisch nicht vor. Signifikante Geschlechtsunterschiede der Wachstumseigenschaften der PEM können wir nicht nachweisen. In Diagramm 5 wird die Prävalenz männlicher Patienten mit PEM außerhalb des Trigonumbereiches deutlich. Weiterhin zeigt sich keine Korrelation zwischen der Mitoserate im Bereich der TMP und dem Schweregrad einer chronischen Entzündung in der entsprechenden Harnblase (semiquantitative Einteilung der chronischen Entzündung in 5 Stufen). So streuen hohe Mitoseindices über die gesamte Breite von keiner bis zu sehr schweren Entzündungen. Damit ergibt sich am vorliegenden Untersuchungsgut kein Anhalt für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Ausbildung einer PEM und dem Schweregrad einer vorliegenden chronischen Entzündung. In vielen Harnblasen läßt sich trotz ausgedehnter entzündlichzelliger Infiltration der Lamina propria keine PEM nachweisen. Auch ist das Vorliegen einer schweren chronischen Entzündung für die Wachstumskinetik einer simultan auftretenden PEM offensichtlich ohne Bedeutung.

Diagramm 3: Entnahmeort 1:Trigonum,Fallzahl 39

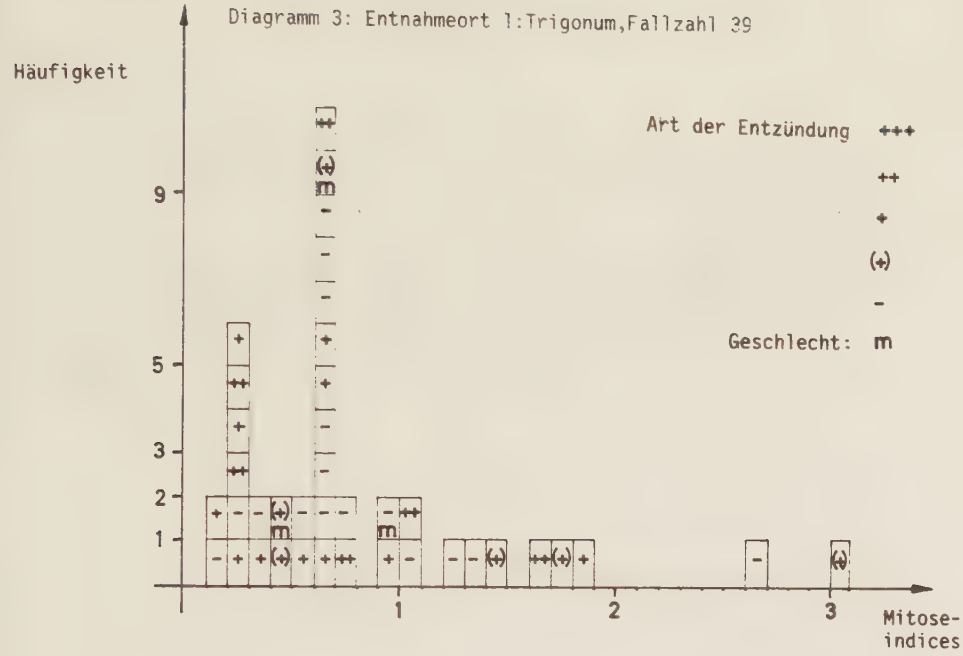


Diagramm 4: Entnahmeort 5:Trigonum,Fallzahl 12

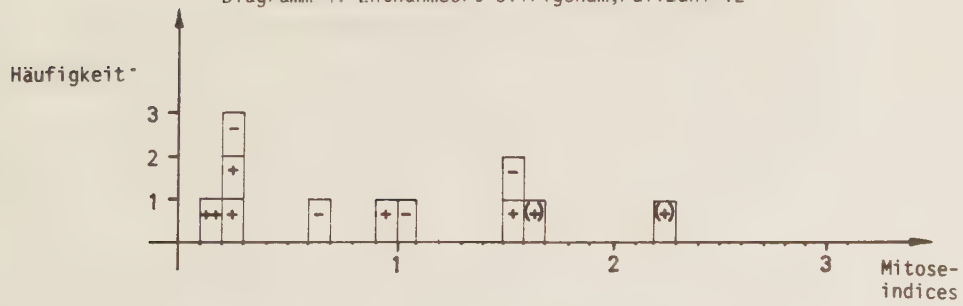


Diagramm 5: Entnahmeort 6:Trigonum,Fallzahl 22

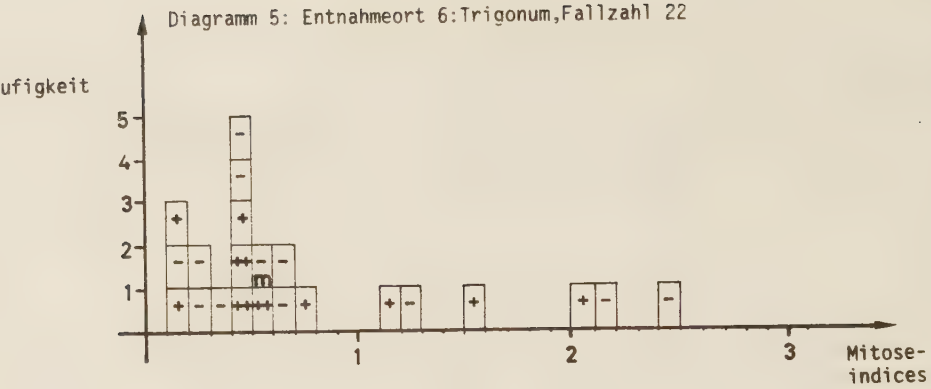


Diagramm 6: Entnahmeort 8:Trigonum,Fallzahl 21

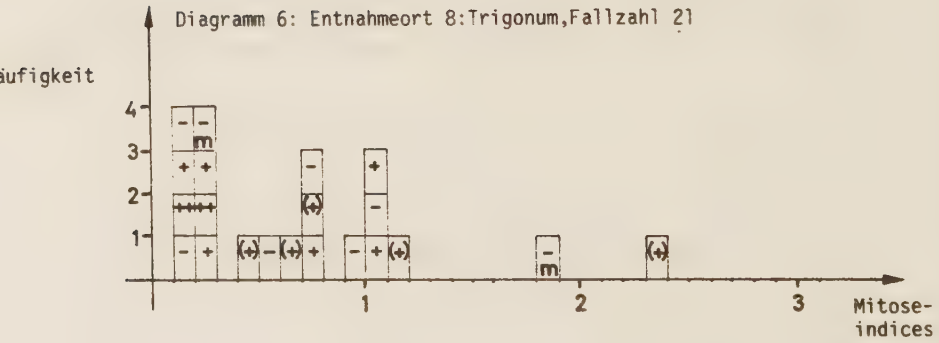
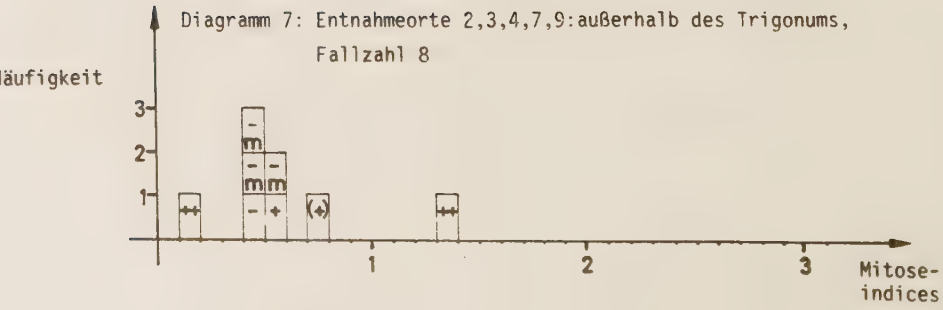


Diagramm 7: Entnahmeorte 2,3,4,7,9:außerhalb des Trigonums,
Fallzahl 8



ERLÄUTERUNG ZU DEN DIAGRAMMEN 3 - 7

Absolute Häufigkeitsverteilung der Fälle mit PEM, entsprechend des Mitoseindexes im betreffenden Fall. Kennzeichnung des Geschlechts (m = männlich; ohne weitere Kennzeichnung = weiblich) und des Schweregrades der vorliegenden Entzündung. Die fünf Diagramme geben die Lokalisationen der trigonalen Entnahmeorte 1,5,6 und 8 und als Sammeldiagramm die Entnahmeorte außerhalb des Trigonums 2,3,4,7 und 9 wieder.
Semiquantitative Auswertung des Schweregrades der vorliegenden Entzündung erfolgte in folgenden 5 Stufen:

+++ Cystitis follicularis mit Ausbildung von Lymphfollikeln im subepithelialen Bindegewebe (trat im vorliegenden Untersuchungsgut nicht auf)

++ Anzeichen einer schweren chronischen Entzündung mit ausgeprägten Rundzellinfiltraten aus Lymphozyten und Plasmazellen. Durchsetzung der Lamina propria und der Submucosa

\+ Deutliche Anzeichen einer mittelgradigen chronischen Entzündung mit Lymphozyten- und Plasmazelleninfiltration von Lamina propria und Submucosa

(+) Vereinzelte Lymphozyten und Plasmazellen in der Lamina propria als Zeichen einer abgelaufenen bzw. geringen chronischen Entzündung oder kleinere Ansammlungen von Granulozyten in Epithelnähe als Hinweis auf geringgradigen akuten Entzündungsprozeß

\- Keinerlei Infiltrate aus Rundzellen oder Granulozyten

2.5. Charakteristika der atypischen PEM

Die PEM mit atypischem Aufbau kommt einmal als hypertrophe Form vor: Mit typischen breiten, tiefen Epithelzapfen, die von Basalzellschichten und Intermediärzellschichten gebildet werden. Diese letztgenannten Zelllagen entsprechen dem Stratum spinosum der Epidermis und zeichnen sich durch deutlich sichtbare Interzellularbrücken aus. Oberflächliche Zell-

lagen von großen kubischen Zellen mit intracytoplasmatisch in variablem Maße gespeicherten Glykogen zeigen Anzeichen von Keratose in unterschiedlichem Ausmaß (Abb.3a-3c).

Die zweite Form der atypischen PEM tritt als atrophische Variante auf. Hier liegt eine verbreiterte Basalzellschicht aus mindestens 3-5 Zellagen mit Kernpolymorphien und Kernhyperchromasien der polar zur Basalmembran angeordneten Zellen vor. Die oben für die hypertrophische Form als charakteristisch beschriebene Intermediärzellschicht ist höchstens in 1-2 Zellagen ausgebildet, dafür zeigt sich eine verbreiterte oberflächliche Zellschicht aus 3-6 Zellagen mit degenerativen Kernveränderungen und Keratohyalinkörneransammlungen entsprechend dem Stratum granulosum der Epidermis (Abb. 4a). Diese Zellen enthalten alle in großem Umfang und dicht gepackt Glykogen, worauf im histochemischen Teil der Arbeit weiter eingegangen wird. Es findet sich häufig eine deutliche Parakeratose (Abb.4a -4b).

Wir können trotz der Seltenheit der Leukoplakie im vorliegenden nicht urologischen Autopsiegut eine deutliche Häufung der atypischen PEM beim männlichen Geschlecht feststellen und eine im Vergleich zur TMP charakteristische unterschiedliche regionale Verteilung: die atypische PEM bevorzugt die Blasenseitenwände, Blasendach und -hinterwand und zeigt sich in der Trigonalregion nur im Rahmen eines große Anteile der Gesamtharnblase erfassenden metaplastischen Prozesses. Wir konnten diese Beobachtungen über Häufigkeit und Verteilung der Leukoplakie wegen der geringen Anzahl derartiger Veränderungen statistisch nicht weiter auswerten.

Wenn wir diese beiden Ausprägungen der atypischen PEM als Leukoplakie bezeichnen, dann liegt dem die allgemein anerkannte und gebräuchliche Definition der Leukoplakie als Verhornungstendenz eines nicht verhornenden Plattenepithels zugrunde (McDONALD 1951, zitiert nach CONNERY 1952).

3. Morphometrische Untersuchungen

3.1. Länge der Basalzellschicht

3.2. Ausdehnung der PEM

Die Ergebnisse dieser Meßreihen sind aus den Diagrammen 9 und 10 (S. 23) ersichtlich. Ausmessungen der maximalen Streckenausdehnungen der PEM, ausgehend vom Blasenausgang, ergibt in den betroffenen Blasen, ungeachtet einer kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Ausbreitung des Plattenepithels im Mittel eine Strecke zwischen 1-2 cm Länge. Diese Längenmessung, die nur an Blasen mit PEM im Trigonumbereich durchgeführt wurde, soll einen Hinweis auf die Ausdehnung der gewöhnlichen Trigonalmetaplasie geben:

Entnahmeort 1

a) Spannweite für Frauen: 4,4 - 50,3 mm
   Spannweite für Männer: 16,5 - 21,2 mm

b) Mittelwerte für Frauen: 23,7 mm Median für Frauen: 21,73 mm
   Mittelwerte für Männer: 18,8 mm Median für Männer: 18,76 mm

c) Zufallsstandardabweichung für Frauen: 10,2
   Zufallsstandardabweichung für Männer: 2,3

   Mittlerer Fehler für Frauen: 1,64 mm
   Mittlerer Fehler für Männer: 1,08 mm

Entnahmeort 5

a) Spannweite für Frauen: 1,7 - 45,8 mm

b) Mittelwert für Frauen: 11,75 mm Median für Frauen: 7,97 mm

c) Zufallsstandardabweichung für Frauen: 12,4

Der einzige bei einem Mann ermittelte Wert beträgt: 9,34 mm
Mittlerer Fehler für Frauen: 3,44 mm

Entnahmeort 6

a) Spannweite für Frauen: 2,5 - 44,2 mm

b) Mittelwert für Frauen: 18,409 mm Median für Frauen: 17,032 mm

c) Zufallsstandardabweichung für Frauen: 10,9

Der einzige bei einem Mann ermittelte Wert beträgt: 4,4 mm
Mittlerer Fehler für Frauen: 2,32 mm

Entnahmeort 8

a) Spannweite für Frauen: 1,4 - 54,3 mm
Spannweite für Männer: 4,3 - 12,4 mm

b) Mittelwert für Frauen: 17,9 mm Median für Frauen: 14,0 mm
Mittelwert für Männer: 8,3 mm Median für Männer: 8,3 mm

c) Zufallsstandardabweichung für Frauen: 12,6
Zufallsstandardabweichung für Männer: 5,7

Mittlerer Fehler für Frauen: 2,7
Mittlerer Fehler für Männer: 2,9

Erläuterung: Mittlerer Fehler = Standardfehler: der wahre Wert liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 68,26% bei Median + mittlerer Fehler.

Diagramm 8: Skizze der Schnittebenen durch die Harnblase zur Lokalisation der Entnahmeorte

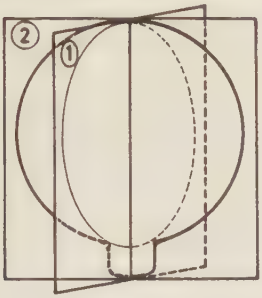


Diagramm 9: Sagittalebene (Schnittebene ① im Diagramm 8): Mittlere Flächenausdehnung der PEM im Trigonalbereich an den Entnahmeorten 1 und 5

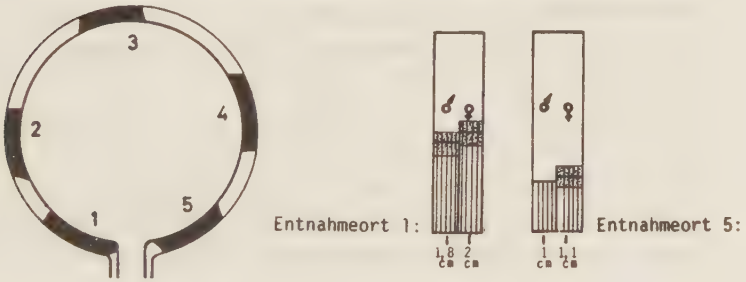
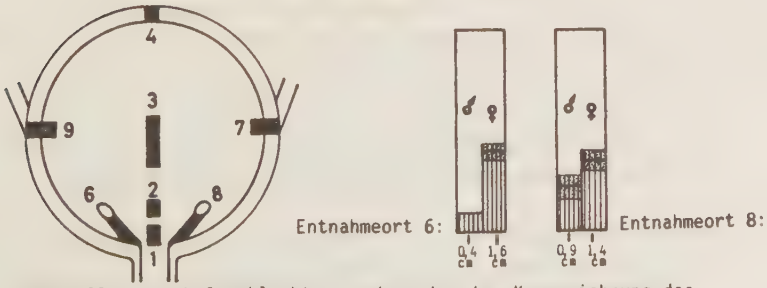


Diagramm 10: Transversalebene (Schnittebene ② im Diagramm 8): Mittlere Flächenausdehnung der PEM im Trigonalbereich an den Entnahmeorten 6 und 8



Darstellung nach Geschlechtern getrennt, unter Kennzeichnung des mittleren Fehlers und des Maximalwertes der betr. Stichprobe. (Diagramm 9 und 10).

II. Histologisch orientierte Färbemethoden

1. Kaliumpermanganat-Hämatoxilinfärbung nach KUTLIK (1971)

Mittels dieser Technik gelingt es, in den Präparaten mit PEM an atypischer Stelle eine Keratinschicht und Keratohyalin im Plattenepithel nachzuweisen (Abb. 3c).

2. Fibrinfärbung nach WEIGERT

Die Fibrinfärbung nach Weigert zur Darstellung einer "intraepithelialen verhornenden Schicht" (DIERKS 1927) zeigt eine positive Reaktion der Keratohyalin-haltigen Schicht im Epithel der atypischen PEM. Keratin und Keratohyalin entsprechen in ihrer Darstellbarkeit bei Verwendung der Fibrinfärbung dem Ergebnis in der Färbung nach KUTLIK. Eine intraepithelial verhornende Schicht können wir, wie von DIERKS für das Vaginalepithel beschrieben, an der typischen TMP nicht nachweisen.

Mittels der Fibrinfärbung der Schnitte lassen sich in zahlreichen dilatierten Kapillaren des subepithelialen Bindegewebes intravasale Fibrinansammlungen darstellen. Dieser Befund trifft besonders für die Präparate mit Plattenepithelmetaplasie außerhalb des Trigonums und den Gewebsschnitten mit ausgeprägter Cystitis cystica zu.

III. Ergebnisse der histochemischen Untersuchungen

Tabellen I-IV (S.35-41) fassen die Ergebnisse zusammen. Im folgenden Text wird auf einige dort nicht registrierte Besonderheiten eingegangen, und die dargestellten Fakten werden näher erläutert und kurz kommentiert.

1. Mittels histochemischer Techniken im Plattenepithel und Übergangsepithel nachzuweisende funktionelle Gruppen

1.1. Aldehydgruppen aus 1,2 Glykolen komplexer Glykokonjugate mittels der Bleitetraacetat - Schiff - Methode bzw. Perjodsäure-Schiff-Reaktion. Gegenüber Diastase können sich diese Stoffe als

a) diastasedigestibel (Glykogen)
b) diastaseresistent (z.B. Glykoproteine in Glykokalix, Basalmembran und Keratohyalin der PEM resp. Sialomucine intraepithelial, in Lakunen und Cysten und im Oberflächenfilm des Übergangsepithels) erweisen.

1.2. Saure Gruppen polyanionischer Glykokonjugate, deren Carboxyl- bzw. Sulfatgruppen mit basischen"Farbstoffen" reagieren: AB pH 2,6 und 1,0, kolloidale Eisenlösung, HID-Reagenz. Diese sind teils

a) sialidasedigestibel (z.B. Basalmembran, Glykokalix, Keratin der PEM resp. Sialomucine im Urothel)
b) sialidaseresistent (Mastzellen).

1.3. Disulfidgruppen

Cystinreste (Disulfidbrücken) im Proteinanteil komplexer Glykokonjugate, die mittels $KMnO_4$ und spezifischer mittels Perameisensäure gespalten und als saure Cysteinsulfonsäurereste (SO_3H-Gruppen) mit basischen Farbstoffen nachweisbar werden.

2.1. Plattenepithelmetaplasie im Trigonalbereich und die atypische Plattenepithelmetaplasie (atypische PEM)

Im Folgenden werden die mit histochemischer Technik am Plattenepithel der PEM im Trigonalbereich und der atypischen PEM, d.h. außerhalb des Trigonums, erzielten Ergebnisse dargestellt (vgl. Tab. I und II, S.35-37).

2.1.1. Basalmembran der TMP und der atypischen PEM

Die Basalmembran reagiert positiv in der BTS- und PAS-Reaktion und zeigt diese Reaktivität auch noch nach Diastasevorbehandlung der Präparate. Mit Alcianblau pH 2,6 und kolloidalem Eisen ist die Basalmembran ebenfalls anfärbbar.

Nur sehr schwache Reaktion zeigt sich mit Alcianblau pH 1,0. Nach Sialidasebehandlung fällt die Reaktion mit AB pH 2,6 und die Eisenbindungsreaktion negativ aus, d.h. der positive Reaktionsausfall ist auf das

Vorliegen von Sialinsäureresten zu beziehen.
Nach Oxidation der Schnitte mit Perameisensäure färbt sich die Basalmembran mit AB pH 1,0 stärker positiv an als in Vergleichsschnitten ohne Voroxidation. Wird Kaliumpermanganat als Oxidationsmittel verwendet, zeigt sich die Basalmembran mit Aldehydfuchsin anfärbbar, im Gegensatz zu den Kontrollschnitten ohne Kaliumpermanganat-Oxidation, wo mittels Aldehydfuchsin keine Darstellung der Basalmembran zu erzielen ist.

2.1.2. Basalzellschicht, intermediäre und Superfizialzellschichten der Trigonalmetaplasie und der atypischen PEM

Die Basalzellschicht der Trigonalmetaplasie und der atypischen PEM hebt sich deutlich durch ihren negativen Reaktionsausfall in der BTS-Färbung von den übrigen Zellagen ab (Abb.5a). Auch die PAS- und die AB-Reaktion bei pH 2,6 und 1,0 fallen hier negativ aus. Die Eisenbindungsreaktion zeigt eine relativ starke, diffuse Reaktivität der Cytoplasmata der Basalzellen. Diese Reaktivität ist auch nach Inkubation der Schnitte mit Sialidase in unverändertem Maße nachweisbar. Die intermediären Zellschichten der Trigonalmetaplasie enthalten bereits intrazelluläres, diastaselabiles, BTS-positives Material, das sich allerdings mit der PAS-Reaktion nicht nachweisen läßt. Die superfizialen Zellschichten sind dicht bepackt mit diesem blauviolett färbbaren, grobscholligen Material, das bevorzugt in Nähe der Zellgrenzen abgelagert ist. Auch hier läßt sich mit der PAS-Reaktion dieses Material nicht nachweisen (Abb. 5a-5c).

Die Präparate mit atypischer Plattenepithelmetaplasie zeigen zum Teil bereits in den intermediären Zellschichten zahlreiche BTS-positive, diastaselabile Granula, die in typischer Weise in Nähe der Zellgrenzen abgelagert sind und die in ihrer Anzahl in den oberflächlichen Zellschichten noch deutlich zunehmen. Das Material hat feingranulären bis grobscholligen Charakter. Es ist mittels der PAS-Reaktion nicht nachweisbar.

2.1.3. Interzellularsubstanz und Oberflächenmatrix der Plattenepithelmetaplasie

Der Begriff Interzellularsubstanz beschreibt die Matrix (Glykokalix), die sich zwischen den Plattenepithelien besonders oberflächiger Zell-

lagen deutlich mit den unterschiedlichen Techniken darstellt. In gleicher Weise anfärbbares Material bildet einen lumenwärts dem Epithel aufliegenden, mehr oder weniger breiten Saum. Beide Komponenten erweisen sich als stark basophil und reagieren positiv mit Alcianblau pH 2,6 und der Eisenbindungsreaktion. Diese positive Reaktion sowohl in der Färbung mit AB als auch mit kolloidalem Eisen ist nach Inkubation der Schnitte mit Sialidase zum Teil völlig aufgehoben, in allen Fällen deutlich abgeschwächt. Mittels Perameisensäure-Oxidation kann keine weitere Zunahme der Basophilie erzielt werden. Einen entsprechenden Befund ergibt die Färbung mit Aldehydfuchsin nach Kaliumpermanganat-Voroxidation, wo keine Darstellung dieser beiden Komponenten erzielt werden kann.

Ebenfalls negativ fällt die von KUTLIK beschriebene Kaliumpermanganat-Hämatoxilin-Färbung zum Nachweis von Keratohyalin an Interzellularsubstanz und der dem Epithel aufliegenden Matrix aus.

Unterschiede zum Reaktionsverhalten der Trigonalmetaplasie zeigt die Interzellularsubstanz und das oberflächliche, dem Epithel aufliegende Material der Plattenepithelmetaplasie an atypischer Stelle nach Perameisensäure-Vorbehandlung des Gewebes, die zu einer deutlichen Zunahme der Basophilie beider Strukturen führt. Innerhalb dieser homogen anfärbbaren Matrix stellen sich in allen Präparaten diastasefeste, BTS-positive Granula dar. Diese sind vom diastaselabilen, grobscholligen Material unterscheidbar durch ihr Vorliegen in weit kleineren Granula und ihre Lage zwischen den Zellen ohne Bezug zu den Zellgrenzen. Mit der zum Nachweis von Keratohyalin eingesetzten Kaliumpermanganat-Hämatoxilin-Färbung nach KUTLIK stellen sich die oben beschriebenen Granula ebenfalls positiv dar.

Interzellularsubstanz und Oberflächenmaterial reagieren nach Voroxidation der Gewebsschnitte mit Kaliumpermanganat mit Aldehydfuchsin positiv im Gegensatz zu den nicht mit Kaliumpermanganat behandelten und mit Aldehydfuchsin gefärbten Präparaten.

3.1. Das Urothel, Definitionen und allgemeine Erläuterungen

Die Ergebnisse der histochemischen Reaktionen an verschiedenen Strukturen des Urothels sind in den Tabellen III u. IV (S. 38) zusammengefaßt. Im Folgenden sollen die dort dargestellten Fakten erläutert und durch zusätzliche Untersuchungen erzielte Ergebnisse beschrieben werden. Bevor die histochemischen Charakteristika näher erläutert werden, einige Anmerkungen zu den beschriebenen Strukturen.

Lakunen:
Innerhalb des Epithelverbandes finden sich intercellulär gelegene Hohlräume, die von einer Membran ausgekleidet sind und homogenes bzw. grobflockig angefärbtes Material enthalten. Diese werden als Lakunen bezeichnet (Abb. 6a-6c). Diese Lakunen sind rund bis oval und können in allen Zellagen des Epithels auftreten; sie sind im allgemeinen nicht größer als 60-70µm im Durchmesser, können aber in manchen Fällen auch mehrere mm im Durchmesser betragen. In diesen Fällen durchsetzen sie das gesamte Epithel, die Oberfläche erscheint ins Lumen der Blase vorgewölbt. Immer aber bleibt die Kontinuität der basalen Zellschicht erhalten.

Drüsige Metaplasie, Cysten:
Von diesen intraepithelialen Hohlräumen sind Cysten zu unterscheiden; in unserem Untersuchungsgut z.B. in dem Präparat mit Cystitis cystica. Hier ist die Schichtenstruktur des Urothels aufgehoben, und die Zellen ordnen sich nunmehr zirkulär um das Lumen der Cyste an. Cystische und drüsige Strukturen können unter vollständiger Umstrukturierung des normalen Aufbaus des Urothels zum Bild der drüsigen Metaplasie führen (Abb.7a-c). Nur in einem der untersuchten Präparate ist eine derartige drüsige Metaplasie nachweisbar; Lakunen finden sich dagegen häufig.

3.2. Das Urothel in Harnblasen mit TMP und Harnblasen mit atypischer PEM

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf Übergangsepithel, das außer der charakteristischen Trigonalmetaplasie keine weiteren Besonderheiten aufweist (Abb.8a,8b).

3.2.1. Basalmembran des Übergangsepithels im Trigonalbereich

Die Basalmembran des Urothels im Trigonum zeigt gleiches Reaktionsverhalten wie dort für die Basalmembran der Trigonalmetaplasie beschrieben. Wie aus Tab. III ersichtlich, zeichnet sie sich ebenfalls durch eine diastasefeste BTS- und PAS-Reaktion aus. Bei Reaktion mit Alcianblau pH 2,6 weist sie eine schwache Anfärbbarkeit auf, die bei pH 1,0 nicht zu erzielen ist. Nach Sialidase-Inkubation ist diese positive Reaktion in den meisten Fällen völlig aufgehoben oder stark abgeschwächt. Gleiches gilt für den Fall, daß kolloidales Eisen anstelle von Alcianblau zur Darstellung der Basalmembran verwendet wird.
Die Basalmembran zeigt wie für die Trigonalmetaplasie beschrieben eine Zunahme ihres Bindungsvermögens für basische Farbstoffe nach Perameisensäure-Oxidation der Gewebsschnitte.

3.2.2. Basalzellschicht, intermediäre und Superfizialzellschichten des Urothels im Trigonalbereich

Das Cytoplasma der Urothelzellen zeigt nur wenige BTS-positive, diastaselabile Granula; diese befinden sich in allen drei Zellschichten, am zahlreichsten sind sie in der Superfizialzellschicht. Die Granula liegen in Nähe der Zellgrenzen angereichert. Sie sind mit der PAS-Färbung nicht darstellbar.

Nie zeigt sich im Urothel die für die Plattenepithelmetaplasie typische grobschollige Ablagerung BTS-positiven Materials. Neben dieser diastaselabilen Komponente findet sich ganz vereinzelt in den Urothelzellen intracytoplasmatisch homogenes diastaseresistentes Material, welches mittels der BTS- und PAS-Reaktion nachweisbar ist. Dieses Material läßt sich auch mit basischen Farbstoffen darstellen. Es füllt zum Teil den gesamten Zelleib homogen aus, bei manchen Zellen, insbesondere den lumenwärts gelegenen, nur apikale Cytoplasmaanteile. Die Alcianblau-Reaktion bei pH 1,0 fällt schwächer aus als die bei pH 2,6 und auch schwächer als die Eisenbindungsreaktion. Die positive Reaktion mit basischen Farbstoffen wird durch Sialidasevorbehandlung vollständig aufgehoben.

Zellen, die derartiges intracytoplasmatisches diastaseresistentes Material enthalten, finden sich nie in der Basalzellschicht, treten vereinzelt in

den intermediären Zellagen auf und nehmen in der Superfizialzellschicht an Häufigkeit zu.

Während in den mittleren Epithellagen immer nur Einzelzellen reagieren, so ist in der Superfizialzellschicht in größeren Gruppen benachbarter Zellen das oben beschriebene Material nachweisbar. In diesen Bereichen liegt dem Epithel ein deutlicher, BTS- und PAS-positiver, diastaseresistenter und zum Teil auch basophiler Oberflächenfilm auf.
Diese Basophilie ist sialidasesuszeptibel.

Dieses Verhalten findet sich aber nur in einzelnen Abschnitten des Epithels; diese werden abgelöst von Bereichen, in denen sich weder intrazelluläres positives Material noch der den Epithelien aufliegende Oberflächenfilm nachweisen läßt.

3.2.2.1. Lakunen

Falls Lakunen im Bereich des Trigonums auftreten, enthalten diese BTS- bzw. PAS-positives Material, welches zum größten Teil diastaseresistent ist und ebenfalls positiv mit kolloidalem Eisen und Alcianblau pH 2,6 reagiert. Reaktionssequenzen wie AB-BTS und EBR-PAS ermöglichen die kombinierte Darstellung von sauren und neutralen Gruppen, die - liegen sie nebeneinander vor - eine blauviolette Mischfarbe des Lakuneninhaltes bewirken.

Die Heterogenität der lakunären Inhaltsstoffe ist aus der Tatsache ersichtlich, daß sich nur ein Teil des Materials blauviolett anfärbt, der andere reagiert nur mit BTS bzw. PAS und zeigt die typisch rote Färbung.

Die basophile Komponente des Lakuneninhaltes erweist sich als größtenteils sialidasesensibel. In gleicher Weise reagiert auch die den Hohlraum der Lakune auskleidende Membran: Sie färbt sich mit Leukofuchsin nach Perjodsäure - genauso wie nach Bleitetraacetat-Oxidation - diastaseresistent positiv an. Sie bindet basische Farbstoffe, wobei diese Basophilie durch Sialidase aufzuheben ist. Nach Perameisensäure-Voroxidation reagiert der lakunäre Inhalt sowie die Membran mit HID positiv. Mit dem HID-Reagenz ist ohne vorherige PA-Oxidation keine Anfärbung von Lakuneninhalt und Lakunenauskleidung möglich.

3.2.3. Präparat mit ausgeprägter Cystitis cystica und seine Besonderheiten

Im Präparat mit drüsiger Metaplasie bietet das Urothel ein völlig verändertes Bild. In großen Abschnitten ist es durch drüsige und cystische Strukturen ersetzt. Wo es in seinem ursprünglichen Aufbau erhalten geblieben ist, zeigen viele der Zellen positiv reagierende intracytoplasmatische Mucosubstanzen. Der Gehalt an Glykogen ist in diesen Zellen ebenfalls vermehrt (Abb. 9a). Häufig liegt dem Epithel ein dicker Oberflächenfilm zum Teil basophil reagierenden Materials auf. In der Sequenz AB-BTS (Alcianblau-Bleitetraacetat-Schiff) und EBR-PAS (Eisenbindungsreaktion-Perjodsäure-Schiff) zeigt er eine kräftig blauviolette Mischfarbe (Abb. 9b). In den Abschnitten mit drüsiger Metaplasie enthalten die Zellen ebenfalls intracytoplasmatisches mucinöses Material, das stark z.T. basophil reagiert. Dieses füllt aber selten den Zelleib homogen aus, sondern liegt besonders in apikalen, d.h. dem Lumen der Drüse bzw. Cyste zugewandten Anteilen des Cytoplasmas (Abb. 9c). In den Abschnitten mit erhalten gebliebener Schichtenstruktur des Epithels sind die Urothelzellen bei HE-Färbung nicht von normalen Epithelzellen zu unterscheiden. Das Epithel fällt lediglich durch seine "unruhige Struktur" auf (Abb. 17a).

Die cytoplasmatischen Inhaltsstoffe reagieren nicht einheitlich; zum Teil binden die Materialien keine basischen Farbstoffe, sie färben sich somit nur rot an, andere weisen den blauvioletten Mischton auf. Die Basophilie des Zellinhaltes und des Oberflächenfilms erweist sich als sialidaselabil. Intraepithelial gelegene Lakunen zeigen hier die gleichen Charakteristika wie für Lakunen im Trigonalbereich beschrieben, nur kommen sie in weit größerer Zahl und mit größeren Durchmessern vor. Sie enthalten teils homogenes, teils heterogen angefärbtes Material in fein- bis grobflockiger Form, das uneinheitlich mit den Farbstoffen reagiert, wobei zum Teil die basophile, saure, zum Teil die neutrale Komponente überwiegt (Abb. 7a - 7c).

Mit dem HID-Reagenz sind die Komponenten des Cysteninhaltes und der Lakunenauskleidung nicht darstellbar. Beide Strukturen zeigen allerdings nach Perameisensäure-Oxidation eine starke Affinität zu dem HID-Reagenz. Das lakunäre Material zeigt auch hier keine einheitliche Affinität zu den basischen Farbstoffen. In der Sequenz PA-HID-AB pH 2,6 stellen sich nur einige Anteile mit beiden Farbstoffen dar; ein weiterer Teil reagiert nach

Perameisensäure lediglich intensiv AB pH 2,6 positiv, stellt sich aber nicht mit HID dar. Die lakunäre Membran reagiert bevorzugt mit AB in der PA-HID-AB-Sequenz.

3.3. Das Urothel in Präparaten mit atypischer PEM und im Präparat mit Gewebe aus der Blase mit Übergangszellcarcinom

Das Urothel in Präparaten mit Leukoplakie und Übergangszellcarcinom unterscheidet sich vom normalen Urothel hauptsächlich in quantitativer Hinsicht.

3.3.1. Zellagen des Urothels und Oberflächenfilm

In allen Zellagen findet sich in großer Menge BTS-positives und diastaselabiles Material (Abb.17c). Die Urothelzellen enthalten darüberhinaus BTS-und PAS-positives Material in homogener Verteilung, welches diastaseresistent ist (Abb.10a,b).Die gleichen Charakteristika weisen die Urothelien in nicht tumorös veränderten Abschnitten der Harnblase mit multilokalärem Übergangszellcarcinom auf (Abb. 11a,b). Auch diese Epithelien enthalten homogenes, den Zelleib ausfüllendes, BTS- und PAS-positives, diastaseresistentes Material.

In allen untersuchten Präparaten zeigen diese intracytoplasmatischen Substanzen eine Basophilie, die nach Inkubation der Schnitte mit Sialidase nicht weiter nachweisbar ist, wenn Alcianblau pH 2,6 als Farbstoff verwendet wird. Unterzieht man allerdings die mit Sialidase inkubierten Schnitte der Eisenbindungsreaktion, so reagiert ein großer Anteil der Basalzellschicht und in abfallender Intensität auch die intermediären und superfizialen Zellschichten weiterhin deutlich positiv mit kolloidalem Eisen. Daneben ist ein beträchtlicher Teil des intracytoplasmatischen, diastaseresistenten Materials, das mit AB pH 2,6 nach Sialidasevorbehandlung nicht mehr darstellbar war, mit kolloidalem Eisen auch nach Sialidasevorbehandlung sichtbar. Nur im Präparat aus Randabschnitten eines Übergangszellcarcinoms werden diese primär sialidaseresistenten Gruppen durch eine KOH-Behandlung für das Enzym zugänglich gemacht,und in der anschließenden Eisenbindungsreaktion ist die Affinität zu kolloidalem Eisen deutlich abgeschwächt.

Anders verhalten sich die urothelialen Glykokonjugate in den Präparaten mit Cystitis cystica und Harnblasen mit Leukoplakie. Wieder zeigt sich eine sialidaselabile Affinität zu AB.

Die Eisenbindungsreaktion dagegen fällt sowohl nach alleiniger Sialidasebehandlung als auch in der Sequenz Kaliumhydroxyd-Sialidase in vielen Epithelabschnitten weiterhin positiv, häufig sogar im Vergleich zu Präparaten ohne enzymatische Inkubation verstärkt aus (Abb.12a-b).

Sowohl die drei Präparate mit Plattenepithelmetaplasie an atypischer Stelle als auch das Urothelgewebe aus der Harnblase mit Übergangszellcarcinom zeigen also nebeneinander eine granuläre, BTS-positive, diastaselabile und eine homogene, BTS- und PAS-positive, diastaseresistente Komponente. Beide kommen zwar auch im Cytoplasma der normalen Urothelien vor, sind jedoch hier in quantitativ weitaus stärkerem Maß anzutreffen.

In ausgedehnten Abschnitten weisen die Epithelien den typischen, hier aber häufig verdickten Oberflächenfilm auf, der die gleichen Charakteristika zeigt wie das homogene intracytoplasmatische Material der darunter liegenden Urothelzellen.

3.3.2. Mastzellen

Durch unsere Untersuchungen mit den verschiedenen histochemischen Methoden wurden wir aufmerksam auf die im subepithelialen Bindegewebe der untersuchten Harnblasen, aber auch in tieferen Wandschichten, besonders der Muskulatur, häufig anzutreffenden Mastzellen (Abb. 13). Die Harnblasen mit regelrecht aufgebautem Urothel zeigen nur sehr wenige Mastzellen.
In größerer Anzahl finden wir sie in den Präparaten aus dem Trigonumbereich mit Plattenepithelmetaplasie. Auffällig viele Mastzellen im Gegensatz zu diesem "Normalbefund" lassen sich in den Fällen mit Cystitis cystica und denen mit atypischer Plattenepithelmetaplasie außerhalb des Trigonums nachweisen.

Eine Vermehrung der Mastzellen findet sich ebenfalls in der Harnblase mit Übergangszellcarcinom, auch in Bereichen ohne schwere Epitheldysplasien. Die Mastzellen reagieren in allen Fällen BTS- und PAS-positiv, diastaseresistent und zeigen primär nur eine schwache Basophilie. Nach Sialidaseinkubation erweisen sich die Mastzellen auffallenderweise als stark basophil: sie färben sich nun intensiv mit AB und kolloidalem Eisen an. Ein ähnlicher Befund ergibt sich, wenn die Präparate mit Perameisensäure vorbehandelt werden. Die Affinität der Mastzellen zu AB und kolloidalem Eisen

nimmt dann stark zu; mit dem HID-Reagenz reagieren sie nun ebenfalls weit stärker als ohne PA - Oxidation und zeigen eine nahezu schwarze Anfärbung.

In der PA-HID-AB-Sequenz zeigen die Zellen durch starke Affinität zu beiden Farbstoffen eine schwarze Färbung.

4.1. KOH-PAS-Effekt

Zur Prüfung, inwieweit mittels einer vorausgehenden KOH-Behandlung zusätzlich PAS-positives Material nachweisbar wird, wurden die Gewebsschnitte einer Verseifung mit äthanolischer KOH unterzogen.

Gegenüber den Kontrollschnitten ohne KOH-Vorbehandlung zeigt sich eine verstärkte PAS-Positivität der diastaseresistenten Glykokonjugate besonders ausgeprägt im Gewebe der Harnblase mit Cystitis cystica im Bereich der drüsigen Metaplasie (Abb.14a-b).

Verstärkt lassen sich ebenfalls die intrazellulären Glykokonjugate in den Epithelien des Gewebes aus der Harnblase mit Übergangszellcarcinom und die urothelialen Sialomucine in den Harnblasen mit atypischer PEM anfärben (Abb.15a-b).

Alle übrigen Präparate zeigen nur eine unbedeutende Zunahme an PAS-Positivität. Nach KOH-Vorbehandlung stellen sich in allen Schnitten die Mastzellen mit PAS weit deutlicher dar als ohne vorherige Behandlung.

IV. Tabellarische Übersicht über die wichtigsten histochemischen Befunde

Tab. I:
Auswertung des histochemischen Verhaltens der Plattenepithelmetaplasie am Trigonum (5 Fälle).

	BTS					Dia-BTS					PAS				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM*			5					5					5		
BZS					5					5					5
IZS		4	1						1	4					5
SZS	2	3								5					5
OF		3	2					3	2				3	2	
IS			5					5					5		

	AB pH 2,6					AB pH 1					Sia-AB pH 2,6				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM			4	1					4	1					5
BZS					5					5					5
IZS					5					5					5
SZS			1	3	1				3	2				1	4
OF		2	3					3	2						5
IS		1	4					3	2						5

* BM = Basalmembran
BZS = Basalzellschicht
IZS = Intermediärzellschicht
SZS = Superfizialzellschicht
OF = Oberflächenfilm
IS = Interzellularsubstanz

	PA-AB pH 2,6				EBR				Sia-EBR			
	++	+	(+)	-	++	+	(+)	-	++	+	(+)	-
BM	3	2				5					4	1
BZS				5	1	2	2			3	2	
IZS				5		2	1	2			1	4
SZS		3		2		2	1	2		1	2	2
OF	2	3			1	3	1				3	2
IS	2	2	1		1	3	1				2	3

	$KMnO_4$-AF			AF		
	+	(+)	-	+	(+)	-
BM		3	2			5
BZS			5			5
IZS			5			5
SZS		1	4			5
OF	2	3				5
IS	1	3	1			5

Tab. II:
Verhalten der Plattenepithelmetaplasie an atypischer Stelle und atypischem Aufbau (3 Fälle).

	BTS					Dia-BTS					PAS				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM			3					2	1				2	1	
BZS					3					3					3
IZS		2			1				1	2				1	2
SZS	2	1							1	2				1	2
OF	1		2					3				2	1		
IS		1	2					3				3			

AB

	pH 2,6					pH 1					Sia-AB				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM			3						2	1					3
BZS				1	2					3					3
IZS					3					3					3
SZS			1	1						3					3
OF		3								3					3
IS			2	1					2	1					3

	PA-AB					EBR					Sia-EBR				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM			1	2				1	2					1	2
BZS					3		1	2				1	1	1	
IZS					3			3							3
SZS			1	1	1			3						1	2
OF		2	1					3					1	1	1
IS		3					2	1						1	2

	$KMnO_4$-AF					AF				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM				2	1					3
BZS				1	2					3
IZS					3					3
SZS					3					3
OF			3							3
IS			2	1						3

Tab. III:
Urothel, in Harnblasen mit Trigonalmetaplasie ohne weitere histologische Auffälligkeiten (4 Fälle)

	BTS					Dia-BTS					PAS				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM			4					4					4		
BZS			1	3					2	2			1	2	1
IZS			3	1					3	1				3	1
SZS		2	2					1	3				1	3	
LAK*		1	2				1	2					1	2	
CYST		1	1				1	1					1	1	
OF		1	2	1			1	2	1			1	1	2	
UR			1					1					1		
MZ			4					4					4		

	AB														
	pH 2,6					pH 1					Sia-AB				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM			3	1					4				1	1	2
BZS				2	2					4					4
IZS				2	2					4					4
SZS			2	1	1			1	2	1					4
LAK			4					1	2	1					3
CYST		1	2					2						1	1
OF		2	2					4						1	2
UR			1						1						1
MZ			2	2					3	1					4

* LAK = Lakunen
CYST = Cysten
UR = Urachus, so vorhanden
MZ = Mastzellen

	PA-AB pH 2,6					EBR					Sia-EBR				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM		2	2					2	2					2	2
BZS				1	3			3	1					2	2
IZS				2	2			1	2	1				2	2
SZS				1	3			2	2				2	3	
LAK			2	2				2	1	1			1	3	
CYST				1	2			2	1				1	2	
OF				1	3			4						4	
UR				1				1						1	
MZ		4							4					3	1

	$KMnO_4$-AF					AF				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM				3	1					4
BZS				1	3					4
IZS			1	2	1					4
SZS			1	1	1				1	3
LAK			1	2						4
CYST			1	2						3
OF			1	3					1	3
UR				1						1
MZ		4								4

Lakunen, Cysten, Oberflächenfilm und Urachus soweit im Untersuchungsmaterial vorhanden, beurteilt. Mastzellen weniger zahlreich als im folgenden Material

Tab. IV:
Urothel in Harnblasen mit PEM atypischen Aufbaus, in einem Präparat aus Randabschnitten eines Übergangszell-Carcinoms und einem Präparat mit Cystitis cystica (5 Fälle).

	BTS					Dia-BTS					PAS				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM		1	4					5					5		
BZS		1	2	2				2	2	1			3	2	
IZS		3	2						3	2		1	3	1	
SZS		4	1				3	2				3	2		
LAK		4	1				4					3	1		
CYST		1					1					1			
OF		3	2				3	2				2	3		
UR		1						1					1		
MZ			5					5						5	

AB

	pH 2,6					pH 1					Sia-AB				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM		2	3					4	1					1	4
BZS			4	1				1	3	1					5
IZS			4	1				2	3						5
SZS		4	1					3	2					1	4
LAK		4	1				3	1	1					2	3
CYST		1						1						1	
OF		4	1				3	1	1					2	3
UR		1						1						1	
MZ			4	1				3	2			3	2		

	PA-AB					EBR					Sia-EBR				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM		2	2	1				5						5	
BZS			3	2			1	2	2			1	2	1	
IZS			2	3				4	1				2	3	
SZS		3	2				3	2				2	2	1	
LAK		2	2	1			3	2					2	3	
CYST		1					1						1		
OF		2	3				3	2				1	3	1	
UR		1					1							1	
MZ		4	1					3	2			2	3		

	$KMnO_4$-AF					AF				
	+++	++	+	(+)	-	+++	++	+	(+)	-
BM			2	2	1					5
BZS				3	2					5
IZS				3	2					5
SZS			1	3	1					5
LAK			1	3	1				1	4
CYST			1						1	
OF			1	3	1				3	2
UR				1						1
MZ		4	1						4	1

D. DISKUSSION

1. Bewertung der histologischen und morphometrischen Befunde

1.1. Altersverteilung der TMP

Unser unausgewähltes, nichturologisches Untersuchungsgut optimal fixierter Harnblasen nat es uns ermöglicht, Beobachtungen über Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der Plattenepithelmetaplasie sowie über ihre Morphologie und ihr Wachstumsverhalten durchzuführen.

Bedingt durch den hohen Altersquerschnitt von Patienten im allgemeinen autoptischen Untersuchungsgut beziehen sich unsere Ergebnisse vorwiegend auf Frauen und Männer höheren Lebensalters (M: 70-75 Jahre).

Unter ähnlichen Bedingungen liegen unseres Wissens bisher nur von WIENER und KOSS (1979), ITO und HIROSE (1981), SCHUBERT (1981) sowie LONG und SHEPHERD (1983) Studien am Harnblasenepithel vor. Weitere Beiträge zu diesem Thema wurden vorwiegend durch Untersuchungen an Biopsie- oder Autopsiematerial von Patienten mit urologischer Symptomatik geleistet.

Verschiedene Autoren (CIFUENTES 1947, NEY und EHRLICH 1955, CLARKE und GHERARDI 1962, TYLER 1962, STREITZ 1963, HENRY und FOX 1971, PACKHAM 1971, WIDRAN,SANCHEZ und GUHN 1974 sowie WIENER und KOSS 1979) haben bereits auf das Vorkommen der PEM vom vaginalen Typ auch in urologisch symptomlosen Patienten hingewiesen, jedoch keine oder nur unzureichende Angaben über Häufigkeit, Geschlechtsverteilung und Ausdehnung gemacht.

Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist es daher, die PEM vom vaginalen Typ genauer zu charakterisieren mit besonderer Berücksichtigung der Abgrenzung der PEM von der von ROKITANSKY (1861) erstmals beschriebenen Leukoplakie.

Unsere Ergebnisse beziehen sich vor allem auf die morphologischen und wachstumskinetischen Eigenschaften der PEM im Trigonalbereich (Trigonalmetaplasie, TMP). Durch weitere histochemische Untersuchungen an ausgewählten Präparaten wurde eine Einordnung der Trigonalmetaplasie in den Gesamtzusammenhang benigner Veränderungen des Urothel angestrebt.

Wir können in unserem Untersuchungsgut die PEM bei 77,36% der Frauen und bei 12,28% der Männer nachweisen, wobei die Gynäkotropie dieses Befundes nur die TMP vom vaginalen Typ um das Orficium urethrae internum betrifft. Diese Ergebnisse stimmen insoweit mit Ergebnissen von WIENER et al. (1979) überein, als diese die TMP in 46% der Patientinnen in Prae- und Postmenopause und nur in 7% der Männer nachweisen konnten. Allerdings finden wir die PEM in weiblichen Harnblasen in häufigerer Anzahl als WIENER et al. So zeigen auch die kürzlich von LONG und SHEPHERD (1983) durchgeführten Untersuchungen an 106 weiblichen Harnblasen an unter ähnlichen Bedingungen gewonnenem und untersuchtem Material wie in unserer Studie an, daß die TMP in 72% aller normalen weiblichen Blasen vorhanden ist. WIDRAN, SANCHEZ und GUHN (1974) können in ihrer Studie an 450 Patienten sogar bei 88,9% der Frauen die typische TMP nachweisen.

Das Auftreten der PEM in der vorliegenden Untersuchung, bei einer Altersverteilung des Untersuchungsgutes mit einem weiblichen Altersmittel um 75,5 Jahre und einem männlichen Altersmittel um 70,5 Jahre, weicht deutlich in seiner Häufigkeit von den von WIENER et al. (1979) ermittelten Zahlen ab. In dieser Studie liegt die Altersverteilung der Verstorbenen zwischen 12 Tagen und 101 Jahren, wobei 92% der Untersuchten über 30 Jahre alt waren. Nähere Angaben über die Altersverteilung lassen sich der genannten Studie nicht entnehmen.

In der schon erwähnten Studie von WIDRAN und SANCHEZ sind fast 50% der Frauen mit PEM unter 40 Jahre alt. Männer mit PEM zeigen hingegen ein deutlich höheres Altersmittel. Auch hier fehlen genauere Zahlenangaben.

1.2. Histologische Parameter zur Charakterisierung der TMP

Über die genaue Morphologie der PEM vom vaginalen Typ, ihren histologischen Aufbau, ihr Wachstumsverhalten und ihre histochemischen Eigenschaften sowie über weitere in unserer Studie untersuchte Parameter gibt es nur lückenhafte und unvollständige Angaben in der Literatur.

Wir finden die PEM vom vaginalen Typ in zwei unterschiedlichen histologischen Wachstumsformen vor: die flache und die papilläre Form - ähnlich wie schon von CIFUENTES beschrieben -, die ihrer Häufigkeit nach ungefähr gleich verteilte Varianten der PEM darstellen

und weder geschlechtsspezifisch noch ortsspezifisch hinsichtlich ihrer Lokalisation innerhalb des Trigonums der Harnblase sind.

Es ist in diesem Zusammenhang zu diskutieren, ob die flache Form der TMP Ausdruck eines geringeren, die papilläre Form eines stärkeren hormonalen Stimulus (Östrogen) ist. Unabhängig von der Wachstumsform zeigen beide Arten der TMP einen hohen Gehalt an Glykogen.

Das morphologische Zellbild der reifen, ausdifferenzierten TMP gehorcht relativ konstanten Parametern: Eine 1-2 Zellagen betragende Basalzellschicht und eine Gesamtzellhöhe um 10-11 Zellagen, wobei 6-8 Zellagen aus großen klaren, kubischen Zellen bestehen, in denen sich BTS-positive Speichersubstanzen (Glykogen) nachweisen lassen.

Im Vergleich der TMP (Entnahmeorte 1,5,6,8) mit der PEM der Entnahmeorte 2,3,4,7,9 (Diagramme 1-5) fällt auf, daß hohe Mitoseindices nicht in Bereichen außerhalb des Trigonums vorherrschen, sondern auch die gewöhnliche TMP Mitoseraten von weniger als 0,2 Mitosen/mm PEM bis zu 3 Mitosen/mm PEM aufweisen kann. Mitoseraten von 2-3/mm bei der Trigonalmetaplasie sind allerdings selten. Unsere Untersuchungen geben keinen Aufschluß über die Frage, inwieweit eine kurz vor dem Tode aufgetretene vesikale Dehnung Einfluß auf die Mitoseraten der PEM nimmt. Unser Untersuchungsgut setzt sich aus praemortal katheterisierten und nicht katheterisierten Patienten zusammen. Somit sind im Hinblick auf die vesikale Dehnung keine konstanten Bedingungen garantiert.

Vorausgegangene Beschreibungen der PEM vom vaginalen Typ berücksichtigen im allgemeinen die von uns untersuchten Parameter nicht. WIDRAN, SANCHEZ und GUHN (1974) z.B. beschreiben die PEM als gut ausdifferenziertes, reifes, geschichtetes Plattenepithel von zum Teil erheblicher Dicke, großen Epithelzapfen, mit schwacher Verhornungstendenz. Dieses entspricht wohl der von uns beschriebenen papillären Struktur. Eine flache Wachstumsstruktur beschreiben diese Autoren ebenfalls als kompakte, aber weniger dicke Zellschicht mit zum Teil verbreiterter Oberflächenschicht aus Keratohyalin. Diese Form allerdings zählen wir nicht zur TMP, sondern zur atypischen PEM. HENRY und FOX (1971) haben in ihrer Studie über histologische Befunde bei pseudomembranöser Trigonitis beschrieben, daß das untersuchte, nicht verhornende Plattenepithel stark glykogenhaltig sei, wobei keine

Angaben über Zellschichtenzahl und Morphologie gemacht wurden.

Das Plattenepithel im Bereich des weiblichen Blasentrigonums wurde von NEY und EHRLICH (1955) näher beschrieben. Diese Autoren weisen auf die auch von uns oftmals beobachtete dissiminierte Verteilung der PEM hin, geben einen Epithelaufbau aus 6-15 Zellagen an, wobei die oberflächlichsten Zellschichten stark glykogenhaltig seien. Weiterhin wurde das Vorkommen von Parakeratose und geringer intraepithelialer Verhornung erwähnt. Das Epithel wurde als Plattenepithel vom trigonalen Typ bezeichnet und vom Vaginalepithel abgegrenzt.

Als erster Autor hat CIFUENTES schon 1947 auf die starke histologische Ähnlichkeit zwischen der TMP und dem Vaginalepithel hingewiesen. Er beschreibt in seiner Untersuchung ein bei über 50% aller Frauen in geschlechtsreifem Alter vorhandenes Plattenepithel im Bereich des Trigonums mit gleichen Charakteristika wie oben auch von NEY und EHRLICH (1955) erläutert und stellt die Beziehung von der typischen PEM (TMP) zur atypischen PEM (Leukoplakie) als Folge eines direkten Entzündungsprozesses in Frage.
CLARKE und GHERARDI (1962) sind bei ihren Untersuchungen an Patientinnen mit Symptomen von Urethrotrigonitis ebenfalls in allen Fällen auf die TMP in unterschiedlicher Ausprägung gestoßen. Eine genauere Beschreibung der Morphologie der TMP ist allerdings unterblieben; erwähnt wird auch hier das papilläre Wachstum, die vertikale Zellorientierung der Basalzellen und die zunehmende horizontale Zellorientierung in oberflächlichen Zelllagen entsprechend der Morphologie von reifem Plattenepithel.

Unsere Beobachtungen, soweit sie den Glykogengehalt der PEM, den Gehalt an Keratohyalin, Keratin und die Zusammensetzung der Glykokalix betreffen, werden im histochemischen Abschnitt der Diskussion erörtert.

1.3. Ätiologie der Plattenepithelmetaplasie

1.3.1. Hormonaler Einfluß: Östrogen

Im Hinblick auf die Ätiologie der PEM werden in der Literatur seit langem zwei Ursachen diskutiert: zum einen ein chronisches Entzündungsgeschehen im Bereich der ableitenden Harnwege; zum anderen der Einfluß eines hormonalen Stimulus auf östrogensensitives Gewebe.

Aus Befunden an 18 unter 55 Jahre alten, urologisch symptomfreien Patientinnen, von denen 11 Plattenepithel im Bereich des Trigonums aufweisen, schließt STREITZ (1963) in Anbetracht der sterilen Urinkulturen bei diesen Patientinnen, daß nicht die chronische Entzündung der ableitenden Harnwege, sondern der hormonale Östrogenstimulus den auslösenden Faktor für die Entstehung der PEM darstellt. STREITZ macht auf die Wirkung von endogenem oder exogen zugeführtem Östrogen auf verschiedene Gewebe, die alle aus dem Urogenitalsinus bzw. der Kloake entstehen, aufmerksam.

Auch WIDRAN, SANCHEZ und GUHN (1974) diskutieren, inwieweit die auffallend deutliche Gynäkotropie ihrer Befunde in Bezug auf die PEM durch eine direkte Beeinflussung des Epithels der Harnblase durch den Östrogen-Hormon-Spiegel zu erklären sei. Diese Autoren verwerfen aber die These, die Entstehung der PEM auf Östrogeneinfluß zu begründen, da Häufigkeit und Aufbau der PEM bei Frauen jenseits der Menopause im Vergleich zu prämenopausalen Patientinnen unverändert bleibt. Ebenfalls berichtet JOHNSON (1957), daß die TMP nicht durch Östrogen beeinflußt wird, da sich die TMP in der Postmenopause nicht verändert.

Ergebnisse anderer Autoren (STREITZ 1962, TYLER 1962, HENRY und FOX 1971), die einen Rückgang der Häufigkeit und eine Atrophie der TMP bei Patientinnen in der Postmenopause finden, bekräftigen hingegen nach Meinung der genannten Autoren die Annahme eines hormonalen Stimulus und stützen die These der Östrogenabhängigkeit der TMP.

So zeigt TYLER (1962) in seinem Untersuchungsgut eine Häufigkeit der ausgedehnten TMP in 43% bei prämenopausalen Patientinnen und in 35% bei postmenopausalen Patientinnen auf, wobei die Gesamthäufigkeit der TMP bei jungen erwachsenen Frauen 86% beträgt. Erwähnenswert ist auch, daß die von TYLER beschriebene TMP nur bei 2 von 25 geschlechtsreifen Frauen nicht vorkommt. TYLER fand im männlichen Untersuchungsgut (23 Personen) nur bei einem Patienten eine Plattenepithelmetaplasie im Trigonalbereich. Dieser war wegen eines Prostatacarcinoms mit Östrogenen behandelt worden. Auf besondere Ausdifferenzierung und Verdickung der TMP während der Schwangerschaft und Atrophie in der Menopause wird hingewiesen.

LONG und SHEPHERD betonen, daß die typische TMP gleich häufig bei prä- und postmenopausalen Patientinnen vorkommt. Interessant ist auch die

Beobachtung dieser Autoren, daß eine beträchtliche Anzahl Frauen dieser Altersgruppe ein gut glykogenisiertes Plattenepithel aufweist (Postmenopause).

Diese Ergebnisse erscheinen zum Teil widersprüchlich. Wir glauben, den Zusammenhang zwischen Entstehung der TMP und Einfluß eines hormonalen Stimulus auf das Wachstum und die Ausdifferenzierung des Epithels zur reifen PEM auf eine andere Art interpretieren zu können, als dies bisher geschehen ist.

Zum besseren Verständnis möchten wir zunächst einige Fakten über die Entstehung der ableitenden Harnwege anfügen:

Aus der vom Urnierengang aussprossenden Uretherknospe entstehen die Verbindungs- und Sammelrohre der Niere, das Nierenbecken und die Uretheren. Der Urnierengang steht in kontinuierlicher Verbindung zum primitiven Sinus urogenitalis, aus dem sich Harnblase, Pars prostatica und Pars membranacaea der Urethra beim Mann, die Urethra der Frau und das Vestibulum vaginae entwickeln.

Die Urnierengänge werden während der Unterteilung der Kloake in Sinus urogenitalis und Anorektalkanal teilweise in die Blasenwand miteinbezogen, so daß die Uretheren als ursprüngliche Abkömmlinge vom Urnierengang jetzt direkt in die Harnblase münden. Die Urnierengänge verlagern sich schließlich weiter, bis sie in den oberen Teil der Urethra einmünden. Da Uretheren wie auch Urnierengänge mesodermalen Ursprungs sind, ist die Blasenschleimhaut, die durch Einbeziehung dieser Gänge entsteht, das Trigonum vesicae, ebenfalls mesodermalen Ursprungs. Dieser mesodermale Überzug des Trigonums wird aber im Verlauf der Embryonalperiode durch das entodermale Epithel des Sinus urogenitalis, welches die übrige Harnblase auskleidet, ersetzt. Aus den Urnierengängen, die jetzt in kranialen Abschnitten der Urethra liegen, beginnen Prostata beim Mann und Urethral- und Paraurethraldrüsen bei der Frau auszusprossen. Auch die Urethra wird also aus ento- und mesodermalen Anteilen gebildet.

Eine enge entwicklungsgeschichtliche Verbindung des ableitenden Harnapparats besteht demnach zum Genitalsystem, aber auch über gemeinsames Abstammen aus der Kloake zum Anorektaltrakt.

Selbst in einer relativ späten Phase der im übrigen schon weit fortgeschrittenen Differenzierung des menschlichen Embryos behalten diese die Urnierengänge bildenden Zellen die Fähigkeit zur Ausbildung ganz unterschiedlicher morphologischer und funktioneller Strukturen. Die entwicklungsgeschichtliche Verwandtschaft macht verständlich, warum die Übergangsepithelzellen im Urogenitaltrakt und insbesondere in der Trigonalregion auch in späteren Lebensabschnitten unter dem Einfluß unspezifischer (mechanische Reizung, chronische Entzündung) und spezifischer (Östrogene) Stimuli mit morphologisch gleichartigen Veränderungen (Plattenepithelmetaplasie) reagieren.

Davon ausgehend kommen wir jetzt auf die Frage nach dem Zusammenhang zwischen PEM vom vaginalen, "glykogenspeichernden" Typ und dem möglichen Einfluß eines Östrogenstimulus auf diese Zellen zurück.

Die These, daß es unter dem Einfluß von Östrogenen an der Plattenepithelmetaplasie in ähnlicher Weise wie an der Vagina zu verstärkter Reifung und erhöhter "Glykogen"-Speicherung der Plattenepithelien kommt, läßt sich durch unsere Ergebnisse wie auch andere Beobachtungen aus der Literatur stützen. Wir sind, im Gegensatz zu WIDRAN, SANCHEZ und GUHN (1974), der Meinung, daß die vielfach bestätigte und auch von uns gefundene Gynäkotropie der TMP auch bei Frauen in der Postmenopause sehr wohl auf hormonelle Faktoren zurückgeführt werden kann.

Abweichend von den Ergebnissen von TYLER (1962) und STREITZ (1963) finden wir die TMP ausgesprochen häufig und in ausgereifter Form bei Frauen im postmenopausalen Lebensabschnitt. Außerdem stellen wir eine offensichtliche Diskrepanz zwischen Aufbau und Reifungsgrad des vaginalen Epithels verglichen mit der TMP der betreffenden Frau in der Postmenopause fest (atrophisches Vaginalepithel versus reife TMP; vgl. Abb.16-17). Als plausible Erklärung für diesen Befund, der auch von WIDRAN et al. (1974) erhoben wird, können wir folgende Arbeitshypothese vortragen: Obwohl die Östrogensekretion in der Postmenopause großen Schwankungsbreiten unterliegt, ist eine Plasmakonzentration an Östradiol von 6-22 pg/ml anzunehmen (SCHREINER 1979). Dabei ist zu bedenken, daß selbst in der Geschlechtsreife der Frau bei täglichen Sekretionsraten des Ovars an Östrogenen je nach Zyklusphase zwischen 50-340 µg der Plasmaspiegel nur bei 100-600 pg/ml liegt.

Östrogene werden nicht in ihren Erfolgsorganen angereichert; ihre Halbwertszeit beträgt nur 6 min. Ihre höchsten Konzentrationen finden sich an den Orten ihres Abbaues: in der Leber und in der Niere. Wie durch Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Östradiol nachgewiesen wurde, verlassen etwa 80% der gebildeten Östrogene den Körper über die Niere. Sie erscheinen im Urin in weniger aktiver, konjugierter Form, aber im Vergleich zum Plasmaspiegel in weit höheren Konzentrationen (Faktor 1000-10000).

Gehen wir also von einer mittleren Östrogenausscheidung nach der Menopause von ca. 10 µg/24h-Urin aus (SCHREINER 1979), die zu einem kleinen Teil adrenale Residualöstrogene und zu einem großen Teil Östrone sind, die durch Aromatisierung aus Androstendion in der Peripherie entstehen, dann lassen sich für eine angenommene Urinproduktion zwischen 500 und 2000 ml/d folgende Östrogenkonzentrationen im Harn errechnen: Bei 500 ml/d Gesamturinvolumen beträgt die Urinkonzentration an Östrogenen 0,02 µg/ml, für 1000 ml/d 0,01 µg/ml und bei 2000 ml/d immerhin noch 0,005 µg/ml. Die Östrogenkonzentration bewegt sich damit selbst bei stark hypotonem Urin um Konzentrationen, die 200-1000fach höher sind als der Plasmaöstrogenspiegel.

Diese Berechnungen legen den Schluß nahe, daß auch in der Postmenopause trotz allgemein absinkender Östrogenspiegel das Östrogenangebot über den Urin an Östrogenhormonrezeptoren der Epithelzelle des Trigonums noch groß genug ist, um hier einen adäquaten Stimulus für Reifung und Differenzierung des metaplastischen Epithels im Sinn der PEM darzustellen. Möglicherweise bedarf es zur Ausbildung der PEM vom vaginalen Typ in ihrer flächigausgedehnten, ausdifferenzierten Form neben der Veränderung von der Urothelzelle zur Plattenepithelzelle eines ausreichenden hormonalen Stimulus, der zur Ausbreitung dieses Zelltyps und gleichzeitiger Verdrängung des Urothels führt. PACKHAM (1971) vermutet in seiner Studie über die TMP ein Ansprechen der östrogensensiblen Zellen der Kloakenmembran auf Östrogen, die sich daraufhin im Zellverband ausdehnen und das Urothel "überwachsen". Hier ergibt sich eine Analogie zu dem epithelialen Verhalten der Urethral-Trigonal-Region und der Portio-Cervix-Grenzregion.

Wir vermuten, daß ein Unterschied in der Östrogensensibilität metaplastischer Plattenepithelien der Trigonalregion einerseits und anderer Be-

reiche der Harnblase andererseits vorliegt - man denke dabei nur an den mesodermalen Ursprung der Trigonalregion im Gegensatz zum entodermalen Ursprung des restlichen Anteils des Harnblasenepithels. Dieser Unterschied könnte die Häufigkeit der ausdifferenzierten PEM bei der Frau und besonders in der Trigonalregion erklären. Auch würde dann das nur vereinzelte Vorkommen von Plattenepithelnestern in nicht-trigonalen Blasenanteilen mit verminderter Östrogensensitivität verständlich.

Weitere Befunde, welche die oben dargestellte Annahme stützen, sind das seltene Auftreten der TMP bei Männern - in unserem Untersuchungsgut nur 8,7% mit ausgedehnter, reifer TMP - und das relativ höhere Alter der Betroffenen, mit einem Altersmittel um 75,8 Jahren. Plattenepithelinseln geringerer Ausdehnung finden sich beim Mann dieser Altersgruppe in 15-20% in der Trigonalregion. Die typische TMP des Mannes läßt sich morphologisch nicht von der der Frau unterscheiden. Hier scheinen also in beiden Geschlechtern Zellen gleichen Potentials vorhanden zu sein, die unter gleichen äußeren Einflüssen - in diesem Fall Östrogenstimulation - auch gleichartig reagieren. Wie bekannt ist, läßt sich beim Mann höheren Alters eine andere hormonale Balance feststellen als bis zum 50.-60. Lebensjahr.

Die Aktivität eines Schlüsselenzyms, das von besonderer Bedeutung für den Testosteronaufbau aus der Vorstufe Androstendion ist, die 17-ß-Hydroxylase, nimmt besonders früh innerhalb des physiologischen Alterungsprozesses ab. Folge sind ein verringertes Testosteronangebot und ein verstärkter Anfall von Östradiol, das auch beim Mann in der Peripherie durch Aromatisierung des nun verstärkt anfallenden Androstendions entsteht (SCHREINER 1979). Bei älteren Männern ist der Anteil an Testosteron insgesamt und der Anteil an freiem Plasmatestosteron deutlich reduziert; dagegen derjenige an freiem Östradiol höher als in jüngerem Alter. Diese hormonale Umstellung manifestiert sich am männlichen Organismus. Bestimmte Zielzellen reagieren nun spezifisch auf neuartige Hormonstimuli. Dazu gehören die PEM des männlichen Trigonums und z.B. die Pars urethralis prostatae, die mit nodulärer Hyperplasie auf das verschobene hormonale Gleichgewicht Androgen/Östrogen anspricht.

In jedem Fall wird aus den oben genannten Zusammenhängen die Beobachtung WIDRANs verständlich, der das Vorkommen der PEM im Sinne der typischen

TMP bei Männern in den überwiegenden Fällen gekoppelt mit prostatischen Beschwerden beschrieben hat.

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit Arbeiten über den proliferationssteigernden Effekt von Östrogenen auf Gewebe mit Östrogenrezeptoren, dann liegt der Gedanke nahe, den Östrogenhormonspiegel im Urin als geeigneten Parameter für die Proliferationstendenz der PEM im Trigonalbereich anzunehmen (TYLER 1962, STREITZ 1963).

Die trigonale Urothelzelle scheint, bedingt durch ihre genetisch fixierte prospektive Potenz, sich leicht zur Plattenepithelzelle differenzieren zu können. Ob dafür allein der hormonale Stimulus verantwortlich ist, bleibt indes noch zu klären (LONG und SHEPHERD 1983).

Elektronenmikroskopische Befunde von JACOB et al. (1978) an Harnblasen älterer Patienten haben gezeigt, daß das Übergangsepithel einem Alterungsprozeß unterworfen ist: Die Zelldifferenzierung ausgehend von der Basalmembran in Richtung Epitheloberfläche erfolgt unvollständig, die Superfizialzellschicht verliert an Dicke und undifferenzierte Zellen aus tieferen Schichten bilden die Epitheloberflächenschicht. Daraus folgern die Autoren, daß möglicherweise dieses Epithel des alten Menschen besonders durchlässig sei für im Urin befindliche Wirkstoffe, so auch für eventuelle Carcinogene.

Wir möchten hinzufügen, daß der von uns vorausgehend erläuterte Einfluß der Urinöstrogenspiegelkonzentration auf die Ausbildung der PEM bei der Frau in der Postmenopause und beim Mann höheren Lebensalters durch eine verstärkte Durchlässigkeit des alternden Urothels besonders plausibel erscheint.

1.3.2. Die chronische Entzündung als auslösender Faktor für die Entstehung der PEM

Im Folgenden wollen wir die Bedeutung eines chronischen Entzündungsprozesses als Kausalfaktor für die Entstehung der PEM erörtern.

Zur Klärung des häufig diskutierten Zusammenhanges zwischen chronischer Entzündung und der Entstehung einer PEM (CIFUENTES 1947, CLARKE und GHERARDI 1962, HENRY und FOX 1971, PACKHAM 1971, WIDRAN, SANCHEZ und GUHN 1974, KAUFMAN 1977, WIENER et al. 1979) werteten wir nach semiquantitativen Maßstäben in allen Schnitten den Grad der chronischen Entzündung aus.

Besonders eindrucksvoll zeigen die Diagramme 1-5 die zufällige Verteilung der Schweregrade der chronischen Entzündung an Schnitten mit und ohne PEM. Unsere Untersuchungen ergeben, wie von WIENER und KOSS (1979) ebenfalls festgestellt, keinen Anhalt für einen kausalen Zusammenhang zwischen chronischer Irritation durch langanhaltende Entzündungsprozesse und Entstehung einer typischen TMP im Sinne eines die PEM auslösenden Faktors.

So läßt sich in vielen der von uns untersuchten Harnblasen trotz schwerer Entzündung keine PEM nachweisen. Auch bei gemeinsamem Auftreten ergeben sich keine Hinweise für einen Einfluß selbst starker Entzündungen auf den Proliferationsgrad und die Wachstumskinetik der PEM, die verallgemeinert werden könnten. So sind hohe Mitoseindices der PEM keineswegs ein Charakteristikum schwer entzündeter Harnblasen, sondern kommen ganz unabhängig davon in Harnblasen mit stärkerer bis gar keiner Entzündung vor.

Bezogen auf die Entstehung einer Leukoplakie hingegen ist die ätiologische Rolle einer chronischen Irritation und Entzündung der Blasenschleimhaut unumstritten (KELALIS 1963, KAUFMAN 1977, DE KOCK 1981).

1.3.3. PEM als prädisponierender Faktor für die Entstehung einer chronischen Entzündung

Das häufig beobachtete Zusammentreffen von TMP und dem urologischen Symptomenkomplex bei Urethritis und Cystitis, insbesondere bei Frauen in der Prä- und Postmenopause, beschreiben CIFUENTES 1947, NEY und EHRLICH 1955, CLARKE und GHERARDI 1962, HENRY und FOX 1971, PACKHAM 1971, WIDRAN, SANCHEZ und GUHN 1974. So findet, um nur ein Beispiel zu nennen, PACKHAM (1971) in Biopsien aus der Trigonalregion von 50 Frauen mit Symptomen eines rezidivierenden Harnwegsinfektes in 42 Fällen die typische TMP, macht aber leider keine Angaben über die Altersverteilung dieser Patientinnen.

Wir finden neben dem wichtigsten histologischen Korrelat einer chronischen Entzündung der Harnblasenschleimhaut, nämlich einer Infiltration der Lamina propria und tieferen Wandschichten mit Lymphozyten und Plasmazellen, in schweren Fällen bis hin zur Pseudofollikelbildung im subepithelialen Bindegewebe (auch als Cystitis follicularis bezeichnet) weitere, relativ unspezifische Hinweise auf ein entzündliches Geschehen im histologischen Präparat. Das sind insbesondere die ödematöse Auflockerung der Lamina propria, eine auffällig starke Vaskularisierung subepithelialer Gefäßgeflechte und das gehäufte Auftreten von Mastzellen. Ähnliche Beobachtungen werden ebenfalls von verschiedenen anderen Autoren beschrieben (NEY und EHRLICH 1955, CLARKE und GHERARDI 1962, HENRY und FOX 1971). Das verzweigte subepitheliale Kapillarnetz, nachweisbar in unterschiedlicher Ausprägung in allen Präparaten, steht in innigem Kontakt zum Epithel, zeigt zum Teil intravasale Fibrinansammlungen, sonst aber keine pathologisch-anatomische Besonderheiten und existiert auch unabhängig von entzündlich zelligen Infiltraten.

LONG und SHEPHERD (1983) nehmen zu diesem Punkt Stellung und bemerken, daß ein gewisser Grad an ödematöser Auflockerung - in ihrem Material in 60% aller untersuchten Patientinnen - ohne andere Anzeichen von Entzündung und unabhängig von An- oder Abwesenheit von TMP vorkommend, einen Normalbefund im Bereich des weiblichen Trigonums darstellt. Gleiches gilt ihrer Ansicht nach auch für den venösen Plexus, der im Trigonalbezirk in den meisten Fällen normaler Harnblasen vorhanden ist.

Da wir die Häufigkeit dieser Veränderungen nicht zahlenmäßig ausgewertet haben, können wir nur bestätigen, daß derartige Befunde der Mucosa unterhalb des metaplastischen Epithels existieren. Wir können sie ebenfalls in einem Untersuchungsgut symptomloser Patienten ohne PEM nachweisen, was den Befunden von LONG und SHEPHERD entspricht. In LONG und SHEPHERDs Untersuchungsgut zeigen 37% der Harnblasen mit TMP Anzeichen einer deutlichen chronischen Entzündung, welche nur in 13% der unauffälligen Harnblasen, d.h. ohne PEM, auftraten. Daraus schließen diese Autoren, daß die TMP zwar nicht durch den Entzündungsprozeß ausgelöst wird, doch aber einen Prädispositionsfaktor für die Manifestation eines entzündlichen Geschehens im Epithel und subepithelialen Bindegewebe darstellt.

Diese These würde die durch viele Autoren gemachte Feststellung über die Häufigkeit des Zusammentreffens von TMP und chronischer Entzündung durchaus befriedigend erklären können. So finden CLARKE und GHERARDI (1962) und WIDRAN et al. (1974), die ihre Untersuchungen wie andere Autoren, z.B. HENRY und FOX (1971), an urologisch auffälligen Patientinnen mit Symptomen wie häufiger Harndrang und Brennen beim Wasserlassen usw. und histologisch bestätigter Cystitis, Urethritis und Urethrotrigonitis durchgeführt haben, alle das sehr häufige Auftreten der TMP bei diesen Patientinnen.

LONG und SHEPHERD (1983) finden sogar eine signifikant höhere Rate an Rund- und Plasmazellinfiltraten in Blasen mit TMP als in Blasen mit normalem Übergangsepithel, wie oben in Prozentzahlen bereits angegeben.

Gehen wir von der Annahme aus, daß die PEM einen Prädispositionsfaktor für die Manifestation einer chronischen Entzündung des subepithelialen Bindegewebes darstellt, so ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung von DAVIS und HUNT (1981) sehr interessant, die Bakterienadhäsionen an die superfiziale Zellschicht des Trigonalepithels bei Frauen mit wiederholten Harnwegsinfekten in rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen nachgewiesen haben. Diese Autoren beschreiben die Oberflächentopographie der Trigonalregion junger Patientinnen und betonen die besonderen Unterschiede in der Struktur der oberflächlichen Zellen der PEM im Gegensatz zu der Morphologie der Übergangsepithelzellen in der obersten Zellschicht.

Es bleibt in weiteren Studien zu klären, ob die Ausbildung von Mikrovilli und Mikroridges auf den Plattenepithelzellen für die Bakterienadhäsion eine entscheidende Rolle spielt. Hat der von vielen Autoren beschriebene, für das Übergangsepithel charakteristische Oberflächenfilm (MONIS und DORFMAN 1967, KOSS 1977, SHROM et al. 1977) als antibakterieller Schutzfilm eine protektive Bedeutung, dann muß jedes Auftreten einer ausgedehnten Metaplasie im Übergangsepithel zu einem Locus minoris resistentiae führen (SHROM 1977, ALROY 1982, ALROY 1983), da ein ausreichend dicker Oberflächenfilm über der PEM durch die Produktion umgebender Urothelien nicht mehr gewährleistet ist.

Geht man davon aus, daß die Superfizial- und Intermediärzellen des Urothels ausdifferenzierter Zellen mit spezifischen Funktionen sind, dann wird verständlich, warum sie von einer Plattenepithelzelle mit anderen spezifischen Eigenschaften nicht in adäquater Weise ersetzt werden können.

Wie unsere histochemischen Untersuchungen dokumentieren, zeigen sich Unterschiede der Zelltypen (Plattenepithelzelle - Urothelzelle) auch in ihrer histochemischen Charakteristik. Über die speziellen Funktionen der Urothelzelle des Menschen ist bisher jedoch wenig bekannt. Elektronenmikroskopische Studien und histologisch-histochemische Arbeiten an Amphibien und Säugern wie auch am Menschen (WALKER 1960, PEACHEY und RASMUSSEN 1961, CHOI 1963, HICKS und WAKEFIELD 1976, KOSS 1977, JACOB et al. 1978, SMITH und SMITH 1982) lassen zumindest auf verschiedene spezifische Funktionen der Urothelzelle schließen, die ausdifferenzierte Plattenepithelzellen nicht besitzen.

So weist z.B. WIDRAN (1974) auf eine mögliche Beeinträchtigung der Harnblasenkontraktion und -dilatation hin, die durch das Fehlen der für das Urothel charakteristischen Zellschichtung bedingt sei. Zum anderen macht er auf die Wasserundurchlässigkeit des Urothels aufmerksam. Umstritten ist noch, inwieweit der das Lumen der ableitenden Harnwege auskleidende Schleimfilm (Glykomucin, Uromucin) hierfür Voraussetzung ist. Welche zusätzliche Rolle den interzellulären "tight junctions", der "asymmetric unit membrane" wie auch "symmetric unit membrane plaques" zukommt, ist ebenfalls noch nicht geklärt (JACOB 1978, KOSS 1982, ALROY 1983).

Das Plattenepithel in der Harnblase ist völlig anderen umgebenden Bedingungen ausgesetzt als das der Vagina oder Mundhöhle. Es treten Schwankungen zwischen hyper- und hypotonem Urin, pH-Veränderungen und ständige mechanische Einflüsse durch Kontraktion und Dilatation auf. Wir dürfen daher annehmen, daß das Plattenepithel nicht in annähernder Weise einen so angepaßten, epithelialen Schutz darstellt wie das Urothel. Diese unzureichende Anpassung könnte daher Anlaß zu Stoffwechselveränderungen in der unterliegenden Lamina propria sein, die sich möglicherweise in ödematöser Auflockerung und venöser Dilatation äußert und einen weiteren Prädispositionsfaktor zur Manifestation einer chronischen Entzündung liefert. Schon hier sei ein Hinweis auf die von LARSEN und THOMPSON (1982) veröffentlichte Arbeit eingefügt, die neben einer starken ödematösen Durchtränkung der Lamina propria und venöser Dilatation eine signifikant dichtere Mastzellinfiltration insbesondere des Detrusor vesicae bei Patientinnen mit rezidivierenden cystitischen Reizsymptomen und cystoskopisch nachweisbaren Läsionen im Sinne einer Cystitis cystica als bei Kontrollgruppen nachweisen können.

Untersuchungen an einem ähnlichen Patientengut, ebenfalls mit Cystitis cystica von MATTILA und PITKÄNEN (1983) stellen als besonderen Befund schwere Endothelzell-Läsionen und Basalmembranproliferationen heraus. Hier wird das Erscheinungsbild im Sinne einer Vaskulitis unbekannter Genese diskutiert. Wie offensichtlich, sind die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer Cystitis und anderen assoziierten Veränderungen noch ungeklärt. Als Ursache für das Auftreten oben beschriebener Veränderungen wäre an die Insuffizienz einer für das Urothel charakteristischen Cytoplasma-Urin-Barriere zu denken, z.B. durch Fehlen des Mucinfilms im Bereich einer PEM. Als weiterer ursächlicher Faktor sind mechanisch bedingte inadäquate Reizungen der Mucosa unterhalb der PEM in Betracht zu ziehen.

Festhalten sollte man jedoch, daß die PEM vom vaginalen Typ weder eine protektive Reaktion des Urothels auf chronische Irritation ist noch eine Reaktion auf einen schweren Entzündungsprozeß. Die kausale Verknüpfung zwischen Reiz, chronischer Entzündung bzw. mechanischer Irritation und Folge, nämlich der Entstehung der Leukoplakie, darf nicht auf die TMP übertragen werden.

1.3.4. Beziehung TMP - Leukoplakie - Plattenepithelcarcinom

Einigkeit besteht über den von vielen Autoren aufgezeigten Zusammenhang zwischen der Ausbildung einer Harnblasenleukoplakie, ausgelöst durch einen chronischen Entzündungsprozeß - z.B. durch mechanische Irritation (Langzeitkatheterisierung, Blasensteine, KAUFMAN 1977) - und der Entstehung eines Plattenepithelcarcinoms.

Zahlreiche Arbeiten sind zum Thema der Harnblasenleukoplakie erschienen, doch besteht bisher nicht in allen Punkten über die Entstehung des Plattenepithelcarcinoms der Harnblase und seine Beziehung zur Leukoplakie Klarheit. So haben MORGAN und CAMERON (1980) 32 Patienten mit Leukoplakie untersucht und finden diese in 78% der Fälle bei Männern und nur in 22% der Fälle bei Frauen. 53% aller Patienten weisen in der Anamnese chronisch rezidivierende Harnwegsinfektionen auf, wobei 28% Blasensteine vor Manifestation der Leukoplakie entwickelten. Bei 28% der Patienten kam es im erfaßten Zeitraum zur Entstehung von Harnblasencarcinomen, die bis auf einen Tumor alle Plattenepithelcarcinome waren.

Die offensichtliche präcanceröse Bedeutung der von ROKITANSKY (1861) erstmals beschriebenen Blasenleukoplakie wurde ebenfalls von O'FLYNN und MULLANY (1967, 1974) stark herausgestellt, die in 25% ihres Patientengutes mit Blasenleukoplakie die Entstehung von Plattenepithelcarcinomen nachgewiesen haben.

Wegen der Seltenheit des reinen Plattenepithelcarcinoms der Harnblase, welches am Gesamtgut aller epithelialen Blasentumoren nur einen Anteil von 3-4,5% bildet (SARMA 1970, BESSETTE, ABELL und HERWIG 1974, JOHNSON et al. 1976, RUNDLE 1982), ist es schwierig, aus den betreffenden Studien wegen der geringen Fallzahlen Rückschlüsse auf die Häufigkeit einer direkten Entwicklung des Plattenepithelcarcinoms aus der Leukoplakie zu ziehen. Von den reinen Plattenepithelcarcinomen der Harnblase ist das Auftreten von PEM-Arealen in Verbindung mit Übergangszellcarcinomen scharf abzugrenzen. Diese treten weit häufiger auf und werden von SARMA (1970) und von BESSETTE et al. (1974) in 60% aller Übergangszellcarcinome festgestellt.

STARKLINT et al. (1976) haben an 40 Harnblasen mit Übergangszellcarcinom das Auftreten von verschiedenen epithelialen Metaplasie-Typen untersucht. Sie haben Areale mit PEM im Sinne der von uns beschriebenen atypischen PEM in 16 Tumoren enthaltenden Harnblasen nachweisen können, finden aber metaplastische Veränderungen drüsiger Art nur in 4 Fällen. Die Autoren bemerken eine starke Prävalenz der PEM in Harnblasen mit undifferenzierten anaplastischen Übergangszellcarcinomen.

Wie alle diese Autoren betonen, muß das Zusammentreffen von Übergangszellcarcinom und PEM deutlich von dem Zusammentreffen von atypischer PEM, d.h. Leukoplakie und Plattenepithelcarcinom der Harnblase abgegrenzt werden.

Wie REECE und KOONTZ (1975) erläutern, muß also die Leukoplakie von der TMP abgegrenzt und als prämaligne angesehen werden. In etwa stimmen ihre Ergebnisse mit denen der oben von MORGAN und CAMERON (1980) zitierten Befunde überein, wobei REECE und KOONTZ (1975) ein Geschlechtsverhältnis der Leukoplakie des gesamten ableitenden Harntraktes (untersucht an 44 Patienten) von 4:1 mit deutlicher Prävalenz beim männlichen Geschlecht nachweisen konnten.

CONNERY (1953) findet in seinem Untersuchungsgut an 150 Fällen mit Leukoplakie ein Geschlechtsverhältnis von 2,5:1 ebenfalls mit Prävalenz beim männlichen Geschlecht. Bei Auflistung aller Fälle von Leukoplakie und assoziierten Plattenepithelcarcinomen berichtet CONNERY sogar über ein Verhältnis von 6:1 von Mann zu Frau.

Die ältere Literatur zeigt dagegen ein Verhältnis von 1,5:1 mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (SCHABAD 1959), was durch die Unklarheit über den Leukoplakiebegriff und die mangelnde Abgrenzung dieser von der PEM vom vaginalen Typ bedingt ist.

Die 1970 erschienene Arbeit von JAVADPOUR et al. streicht die Bedeutung der Leukoplakie auch in weiblichen Harnblasen heraus: 10 Patientinnen wurden 5 Jahre lang kontinuierlich beobachtet, ohne daß sich ein Plattenepithelcarcinom entwickelte. Interessant ist die von diesen Autoren aufgeworfene These über multizentrische Entwicklung von Plattenepithelcarcinomen im weiblichen Genitaltrakt, da 4 der 10 Frauen gleichzeitig zur Blasenleukoplakie ein Plattenepithelcarcinom eines anderen Genitalorgans aufwiesen. Die Ursachen hierfür werden diskutiert, wobei die chronische Entzündung als Faktor in diesem Untersuchungsgut keine Rolle gespielt hat.

Chronische Irritation und langfristige Entzündung als eindeutige Ursachen für die Entwicklung von exzessiver Leukoplakie (von denen 10% der Patienten ein Plattenepithelcarcinom entwickelten) finden sich im Untersuchungsgut in der Studie von KAUFMAN et al. (1977) an langzeitkatheterisierten Patienten mit Querschnittslähmung. Hier ist die chronische Entzündung ein konstanter Faktor, der bei allen Patienten vorhanden ist und sich als weniger bedeutend für die Entstehung von Leukoplakie und Plattenepithelcarcinom herausstellt als die Zeitdauer der Katheterisierung, angegeben in über und unter 10-jähriger Dauer. Entsprechende Befunde sind auch von MORGAN und CAMERON (1980) mitgeteilt worden, die in 28% der Patienten mit ausgeprägter Leukoplakie (z.T. assoziiert mit Plattenepithelcarcinom) Blasensteine nachweisen konnten. Obwohl einige Autoren den Übergang von einer bekannten Leukoplakie in ein Plattenepithelcarcinom der Harnblase verfolgen konnten, bleibt die Anzahl dieser Fälle insgesamt gering. Somit nehmen die meisten Autoren an, daß die Leukoplakie zwar als präcancerös angesehen werden muß, daß sich aber die Mehrzahl der Plattenepithelcarcinome aus dem Urothel direkt und nur selten über eine vorausgehende Leukoplakie

entwickeln (CONNERY 1953, O'FLYNN et al. 1974, JOHNSON et al. 1976, RICKIE et al. 1976). Außerdem muß betont werden, daß häufig ein Zeitraum von 5-20 Jahren (KELALIS 1963, IDEM 1967, O'FLYNN 1974) zwischen der Diagnose Leukoplakie und der Entwicklung des faßbaren Plattenepithelcarcinoms liegen kann.

Wie den Arbeiten von JOHNSON et al. (1976) und MORGAN und CAMERON (1980) entnommen werden kann, manifestiert sich das Plattenepithelcarcinom im allgemeinen erst jenseits des 55. Lebensjahres oder später. Dabei sind Fälle von Patienten nach Carcinogenexposition (KOSS 1969) oder Langzeitkatheterisierung (KAUFMAN 1977) oder solche mit Bilharziose der Harnblase ausgeschlossen. Diese Prozesse wirken beschleunigend auf die Entstehung eines Carcinoms.

Auffallend, da aus dieser typischen Altersgruppe herausfallend, wird von der Entwicklung eines Plattenepithelcarcinoms bei einer 29-jährigen Patientin mit extensiver, die Gesamtblase ausfüllender PEM berichtet. Die Leukoplakie war bei dieser Patientin seit dem 9. Lebensjahr bekannt (WALTS 1977), ohne daß Ursachen für die Entwicklung der Leukoplakie und eines Harnblasencarcinoms bei dieser Frau zu eruieren gewesen wären.

Diese kurze Übersicht über wichtige Arbeiten zum Thema Leukoplakie der Harnblase und Plattenepithelcarcinom soll die Einleitung zur Diskussion unserer Befunde mit besonderer Berücksichtigung der atypischen PEM sein.

1.3.5. Atypische PEM (Leukoplakie) in unserem Untersuchungsgut

Wie schon erwähnt, konnten wir in unserem Untersuchungsgut an urologisch symptomfreien Patienten nur in Einzelfällen Leukoplakien nachweisen. Wir gehen dabei von zwei verschiedenen Formen atypischer PEM, der hypertrophischen und der atrophischen Form, aus. Dabei stellten wir fest, daß diese atypische PEM nicht an die Trigonalregion gebunden ist, sondern bevorzugt außerhalb dieser vorkommt. Im Gegensatz zur TMP, die eine deutliche Gynäkotropie zeigt, treten Plattenepithelmetaplasien außerhalb des Trigonums bei Männern und Frauen ungefähr im Verhältnis 1:1 auf.

Das bedeutet: wir können die trigonale Form der PEM nicht nur durch ihre besondere Morphologie und ihr histologisch-histochemisches Verhalten von der Leuko-

plakie bzw. der atypischen PEM abgrenzen, sondern auch durch ihre spezifische Lokalisation eben in der Trigonalregion und ihre Gynäkotropie. Nun zeigt aber nicht jede PEM im konventionellerweise Hämatoxylin-Eosin (HE)-angefärbten Präparat bereits Auffälligkeiten, die sie als Leukoplakie der einen oder anderen Form klassifizieren könnten. Oft ist es nicht die Morphologie der PEM, die histologisch auffällig wird, sondern nur ihre atypische Lokalisation innerhalb der Harnblase In diesen Fällen - wie wir noch später anhand histochemischer Befunde herausstellen werden - ist es besonders wichtig, das der PEM benachbarte Urothel einer genaueren Betrachtung zu unterziehen. Im HE-Präparat fällt bei diesem Urothel bereits eine Auflösung der normalen Schichtung des Übergangsepithels auf. Der sonst geordnete Zellverband ist stark aufgelockert, eine Epithelhyperplasie liegt jedoch selten vor. Das Bild erscheint unruhig durch wirbelartig angeordnete Zellformationen, die von Bereichen mit Plattenepithelzellnestern abgelöst werden. WIENER und KOSS (1979) berichten über eine Gleichverteilung der plattenepithelenthaltenden v.BRUNNschen Epithelnester bei beiden Geschlechtern. Die Autoren grenzen diese Veränderung in v.BRUNNsche Epithelnester deutlich gegen die PEM des oberflächlichen Epithels ab und betonen das im Gegensatz zur TMP häufigere Auftreten beim männlichen Geschlecht. Wir finden in Gewebsblöcken, die außerhalb des Trigonums entnommen wurden, im Verhältnis 1:1 in weiblichen und männlichen Harnblasen Plattenepithelnester im Urothelverband und in v.BRUNNschen Epithelnestern, die sich wegen ihrer unzureichenden Länge allerdings nicht zu morphometrischen Untersuchungen eignen. Das Altersmittel von Männern, bei denen diese Veränderung auftritt, beträgt 68,6 Jahre und ist damit bedeutend niedriger als das der Männer mit typischer PEM innerhalb des Trigonums.

Das Urothel solcher Harnblasen zeigt Unterschiede zum normalen Urothel: Deckzellen sind nicht mehr lückenlos nachweisbar. Oft fehlt der für das Urothel charakteristische Oberflächenfilm. Außerdem gibt es im HE-Präparat weitere unspezifische Auffälligkeiten, wie z.B. die verstärkte Vaskularisierung des subepithelialen Bindegewebes außerhalb der Trigonalregion, Rundzellinfiltrate und Mastzellansammlungen in der Lamina propria und eine ödematöse Auflockerung derselben.

Dies sind die wenigen im HE-Schnitt faßbaren Anzeichen des "unruhigen Epithels" (Abb.18a-c) in Harnblasen benachbart der PEM an atypischer Lokali-

sation, d.h. nicht trigonal, oder der PEM mit deutlichen Hinweisen auf Entwicklung einer Leukoplakie. Dieses "unruhige Epithel" in Bereichen außerhalb des Trigonums männlicher, aber auch weiblicher Harnblasen versuchen wir mit Hilfe histochemischer Spezialfärbungen im folgenden Teil näher zu charakterisieren.

Abzugrenzen von der TMP ist jede Form von PEM, die Charakteristika der Leukoplakie oder, wie von LONG und SHEPHERD (1983) beschrieben, verschiedene Grade atypischer Hyperplasie eines nicht verhornenden Plattenepithels zeigt. Gleiches gilt für die PEM in atypischer Lokalisation der Harnblase, d.h. außerhalb des Trigonums, sowie für die PEM beim männlichen Geschlecht - und hier besonders die vor dem 70. Lebensjahr. Diese Formen der PEM können mit Veränderungen im Sinne des "unruhigen Urothels" (die histologisch leider nur schwer faßbar sind) kombiniert auftreten. Diese Gruppe wollen wir durch histochemische Methoden genauer charakterisieren und Veränderung von Plattenepithel und Übergangsepithel - soweit mit unseren Methoden faßbar - aufzeigen.

1.3.6. Schlußfolgerung und Überleitung auf die Diskussion der histochemischen Befunde

Wie also aus den geschilderten Zusammenhängen ersichtlich, muß man bei der Charakterisierung der PEM als TMP vom vaginalen Typ die Ausdehnung, Lokalisation und Morphologie der Veränderung wie auch das Geschlecht des betreffenden Patienten berücksichtigen und das umgebende Urothel auf weitere Auffälligkeiten hin untersuchen. Nur wenn alle diese Faktoren in Betracht gezogen werden, läßt sich mit einiger Sicherheit die unserer Auffassung nach hormonell bedingte TMP eindeutig charakterisieren. Diese darf bei Frauen mit ansonsten unauffälligem Epithel und bei Begrenzung auf die Trigonalregion und Umgebung als Normalbefund angesehen werden. Dabei muß man den oben diskutierten Zusammenhang einer eventuellen Disposition von Frauen mit TMP zu bakteriellen Infektionen berücksichtigen.

Welchen Beitrag die histochemischen Untersuchungen zur Unterscheidung von der TMP und atypischen PEM einerseits und zur Differenzierung von normalem Übergangsepithel, unruhigem Urothel und pathologisch verändertem Urothel andererseits leisten, sei im Folgenden aufgeführt.

2.1. Methodenkritik

Da im Zusammenhang mit den vorliegenden Untersuchungen der Glykogennachweis zum einen im Plattenepithel, zum anderen im Übergangsepithel von Bedeutung ist, sollen zunächst Faktoren mit Einfluß auf die Güte des Glykogennachweises diskutiert werden.

2.1.1. Faktoren mit Einfluß auf die Güte des Glykogennachweises

Fixierung des Materials: Für den optimalen Nachweis von Glykogen sind verschiedene Faktoren von Bedeutung. Bei Verwendung von fixiertem Material spielt bereits die Art der Fixierung eine erhebliche Rolle. So muß bei wasserlöslichen Fixierungsmitteln mit dem Verlust mittelkettiger Glykogenbausteine durch Lösungsvorgänge gerechnet werden (PEARSE 1968). Daß dieser Faktor allein nicht die entscheidende Rolle spielt, zeigen auch die vorliegenden Untersuchungen, wo trotz Fixierung in 4%iger wässriger Formalinlösung Glykogen mittels der Bleitetraacetat-Technik in der Modifikation nach MALININ am untersuchten Gewebe nachweisbar ist. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, inwieweit mittels äthanolischer Fixierungsmethoden ein über vorliegende Ergebnisse hinausgehender Nachweis von Glykogen in Plattenepithel und Urothel der Harnblase mittels der BTS- und PAS-Reaktion ermöglicht wird.

2.1.2. Nachweismethode: Auswahl des Oxidationsmittels

Glykogen, als aus Glucoseeinheiten aufgebautes Homoglykan wie auch heteroglykanhaltige Glykokonjugate enthalten an benachbarten C-Atomen der Kohlenhydratbausteine Hydroxylgruppen (1,2-Glykole), die mittels der Oxidationsmittel Perjodsäure und Bleitetraacetat unter standardisierten Bedingungen bis zur Aldehydstufe oxidiert werden und anschließend mit SCHIFFschem Reagenz nachgewiesen werden können. Diese Oxidation kann mit Perjodsäure und Bleitetraacetat mit praktisch gleicher Spezifität erreicht werden (CRIPPA 1951, GLEGG, CERMONT und LEBLOND 1952, SHIMIZU und KUMAMOTO 1952, HASHIM und ACRA 1953, GRAUMANN 1953, KLESSEN 1977). Wie am vorliegenden Material eindeutig zu demonstrieren, hängt die Darstellbarkeit des Glykogens auch von der Auswahl des Oxidationsmittels - in unserem Fall Bleitetraacetat oder Perjodsäure - ab. Die beiden verwendeten Methoden zur Darstellung von

1,2-Glykolen sind folgendermaßen voneinander abzugrenzen. Es ist bekannt, daß es nach Oxidation der Schnitte mit Bleitetraacetat häufig zu einer intensiveren Darstellung von Kohlenhydratbausteinen mit Leukofuchsin kommt als dies in gleichen Präparaten nach Perjodsäure-Oxidation der Fall ist. Diese Beobachtung gilt für diverse Polymucosaccharide genauso wie für den histochemischen Nachweis von Glykogen (GRAUMANN 1953, SCHIEBLER 1965). Die genauen Ursachen für dieses unterschiedliche Verhalten sind unklar (GRAUMANN 1953, KLESSEN 1977). Es wird vermutet, daß für die Zugänglichkeit der reagiblen Gruppen auch ihre Stellung an benachbarten C-Atomen eine Rolle spielt. Glykokonjugate mit 1,2-Glykolen in trans- und cis-Stellung sollen eine kräftigere Darstellbarkeit mittels Bleitetraacetat-Oxidation und anschließender Leukofuchsinfärbung bieten als dies mittels Perjodsäure als Oxidans möglich ist. Nur bei Verwendung von Bleitetraacetat soll es nämlich möglich sein, auch die in trans-Stellung befindlichen 1,2-Glykole zu Aldehydgruppen zu oxidieren. Unsere Untersuchungen zeigen eine stark positive Reaktion des Glykogens in den Zellen der PEM nach Bleitetraacetat-Voroxidation, die mittels Perjodsäure in den gleichen Präparaten nicht zu erzielen war. Da sich die reaktiven 1,2-Glykole im Glucosemolekül - aus diesen ist das Polymer Glykogen aufgebaut - in cis-Stellung befinden, bleibt die Ursache für die bessere Darstellbarkeit des Glykogens in der vorliegenden Untersuchung mit der BTS-Reaktion im Vergleich zur PAS-Reaktion letztlich unklar.

2.1.3. Einfluß der Reinheit des verwendeten Enzympräparats auf die Spezifität des Glykogennachweises

Eine Vorbehandlung von Kontrollschnitten mittels α-Amylase (Diastase) führt zum selektiven Abbau des Glykogens, das dann in einer im Anschluß an die enzymatische Extraktion durchgeführten BTS- bzw. PAS-Reaktion nicht weiter nachweisbar ist. Die Spezifität der enzymatischen Extraktion ist in starkem Maße von der Reinheit des verwendeten Enzympräparates abhängig. Verunreinigungen mit Proteasen (STEIN und FISHER 1958) können durch den Abbau verschiedener Glykoproteine zu einer Verfälschung des Reaktionsergebnisses führen. Aus diesem Grund empfiehlt es sich, nur Enzympräparate zu verwenden, die vorher auf proteolytische Fremdaktivität überprüft wurden.

Unter den von uns angewandten Bedingungen stellt sich mittels der PAS-Reaktion kein Glykogen dar, obwohl wie anhand der BTS-Reaktion in Verbindung mit dem Diastasetest nachgewiesen Glykogen, d.h. reaktionsfähiges Material, vorhanden war. Das verdeutlicht die Tatsache, daß aus schwach positiven oder negativen Reaktionsausfällen ohne weitere Untersuchungen keine Rückschlüsse auf den quantitativen Gehalt des betreffenden Gewebes an kohlenhydrathaltigem Material zu ziehen sind (McMANUS und MOWRY 1958).

Hinsichtlich des Ausfalls der PAS-Reaktion kann eine Verstärkung des Reaktionsergebnisses gelegentlich erzielt werden, wenn die Gewebsschnitte vor Durchführung der PAS-Reaktion mit äthanolischer Kalilauge vorbehandelt werden. Ein solcher "KOH-Effekt" ist insbesondere für verschiedene Mucosubstanzen des Gastrointestinaltraktes nachgewiesen worden (HALE 1953, 1955, LEV und SPICER 1965, MÄKELA, KORHONEN, LILLIUS 1970, CULLING, REID und DUNN 1971, 1973, CULLING et al. 1974, KLESSEN und GRAUMANN 1978).

Auch in der vorliegenden Untersuchung an der Harnblase konnte in Einzelfällen eine solche verstärkte PAS-Reaktion der Glykomucine nach Vorbehandlung mit KOH nachgewiesen werden.

Wie von verschiedenen Autoren beschrieben (REID 1973, CULLING et al. 1974, KLESSEN 1977, KLESSEN und GRAUMANN 1978), nehmen wir in unseren Fällen als Ursache für diese Intensivierung das Vorliegen veresterter Sialinsäurereste an, aus denen nach Verseifung PAS-reaktive 1,2-Glykole entstehen. Die im vorliegenden Untersuchungsgut nachgewiesenen Glykomucine zeigen im Gegensatz zum Glykogen stets auch eine positive Reaktion in der PAS-Färbung ohne weitere Vorbehandlung, welche im wesentlichen dem Ausfall der BTS-Reaktion entspricht.

Diese diastaseresistenten Glykomucine können mittels basischer Farbstoffe näher charakterisiert werden. Im hier untersuchten Harnblasengewebe zeigen sie zum größten Teil eine deutliche sialidaselabile Basophilie, d.h. es handelt sich hierbei um sialinsäurehaltige Glykomucine (Sialomucine).

Ein anderer Teil reagiert nur positiv mit der BTS- und PAS-Reaktion, nicht dagegen mit Alcianblau oder in der Eisenbindungsreaktion. Um diese beiden Komponenten der Glykokonjugate nebeneinander darzustellen, werden die Diastase-

Alcianblau-BTS bzw. Alcianblau-BTS-Sequenz und zum anderen die Eisenbindungsreaktion-PAS-Sequenz eingesetzt.

Im zweiten Fall (EBR-PAS) ist der Nachweis auch ohne Diastase-Vorbehandlung möglich, da sich in unseren Präparaten unter den beschriebenen Bedingungen mit der PAS-Reaktion selektiv Glykomucine und nicht dagegen Glykogen darstellen. Da die Basophilie des nachzuweisenden Materials durch vorherige Anwendung von Perjodsäure erhöht, durch Bleitetraacetat aber abgeschwächt werden kann (KLESSEN 1973, 1977), schicken wir die Alcianblau- bzw. die Eisenbindungsreaktion der BTS- und PAS- Reaktion jeweils voraus, um eine Oxidation von Sulfhydryl- und Disulfidgruppen zu basophilen Sulfonen (DEMPSEY, SINGER und WISLOCKI 1950, KLESSEN 1977) einerseits und die Abspaltung von säurelabilen terminalen Sialinsäureresten andererseits zu vermeiden. Auf diese Weise können Glykomucine mit sauren, durch Sialidase als Sialinsäurereste identifizierte, und neutral reagierende Kohlenhydratbausteine - wahrscheinlich Hexosen, Hexosamine und Fructosen - in zugänglicher Position nachgewiesen werden. Wie schon erwähnt, können wir mit Sialidaseinkubation der Schnitte über 18h das basophile Material aus den Zellen, dem lakunären Material und dem Oberflächenfilm komplett entfernen. Dies gilt nicht für zwei Präparate, in denen eine KOH-Vorbehandlung der Schnitte nötig gewesen ist, um wirklich an allen Stellen das basophile Material zu entfernen, gleiche Präparate sind es, in denen der KOH-PAS-Effekt nachzuweisen ist. Die primär sialidaseresistenten Sialinsäurereste können - wahrscheinlich durch Verseifung von sialidasehemmenden, in C_4-Stellung befindlichen O-Acetylgruppen sialidasesuszeptibel gemacht werden. Durch gleiches Verfahren können perjodatreaktive 1,2-Glykole dann auch in der Seitenkette der Sialinsäure entstehen (SPICER und DUVENCI 1966, RAVETTO 1968, CULLING et al. 1974).

Zur weiteren Differenzierung basophiler Gruppen im untersuchten Material stehen verschiedene histochemische Techniken zur Verfügung. Mittels der Alcianblau-Reaktion bei pH 2,6 lassen sich saure Carboxylgruppen wie auch stark saure Sulfatgruppen darstellen (LEV und SPICER 1964). Die Alcianblau-Reaktion bei pH 1,0 dagegen ist spezifisch für die stark sauren Sulfatgruppen. Solche Sulfatgruppen können wir im von uns untersuchten Gewebe nicht oder nur in Einzelfällen nachweisen, das Gewebe zeigt weder eine deutliche Affinität zu Alcianblau bei pH 1,0 noch zu dem HID-Reagenz, welches eine große Empfindlichkeit und hohe Spezifität für Sulfatgruppen besitzt. Der

pH-Wert der HID-Färbelösung liegt bei 1,3. Über den Mechanismus der HID-Färbung, bei der Ionenbindung die entscheidende Rolle spielen soll, vgl. GAD und SYLVEN 1969, SOVARI und ARVITOMMI 1973.

Die mit Alcianblau pH 2,6 nachweisbaren Sialinsäurereste zeigen ebenfalls eine positive Reaktion mit der Eisenbindungsreaktion. Diese weist eine stärkere Empfindlichkeit für den histochemischen Nachweis saurer Gruppen, dadurch allerdings auch ein im Vergleich zu Alcianblau verbreitertes Reaktionsspektrum auf. So beziehen wir z.B. die deutliche Basophilie der Basalzellschicht der PEM und zum Teil auch der des Urothels auf die Reaktion des Eisenhydroxidsols mit den Phosphatgruppen der cytoplasmatischen Ribonukleinsäuren. Ein diese Vermutung bestätigender Ribonukleasetest wurde in der vorliegenden Untersuchung allerdings nicht durchgeführt.

Die Reaktivität der basalen Epithelschichten mit Eisenhydroxidsol erwies sich als sialidaseresistent, d.h. die positive Eisenbindungsreaktion dieser Epithelbezirke ist nicht auf das Vorliegen von Sialinsäureresten zu beziehen. Dagegen ist die Affinität der Superfizialzellschichten des Urothels, des Oberflächenfilms, des lakunären Inhaltes und der Lakunenmembranen durch die Sialidase-Empfindlichkeit eindeutig auf sialinsäurehaltige Glykoproteine zurückzuführen.

Mittels starker Oxidationsmittel wie Perameisensäure oder Kaliumpermanganat werden Disulfid-Brücken in Proteinen gespalten und zu SO_3H-Gruppen oxidiert. Diese Gruppen können mittels basischer Farbstoffe dargestellt werden. Wendet man die $KMnO_4$-Aldehydfuchsin-Reaktion an, müssen immer Kontrollschnitte ohne $KMnO_4$-Oxidation vor der Färbung mit Aldehydfuchsin angefertigt werden, um zu erkennen, ob auch ohne Oxidation Aldehydfuchsin gebunden wird. Diese Reaktion hat also nur dann einen Aussagewert über das Vorliegen von Disulfid-Gruppen, wenn der Subtraktionseffekt mit dem Kontrollpräparat beurteilt wird. An unseren Präparaten zeigt sich mit Aldehydfuchsin keine positive Reaktion. Nach Kaliumpermanganat zeigen Glykokonjugate allerdings eine deutliche Affinität zu Aldehydfuchsin; gleiches gilt für den Oberflächenfilm des Urothels und die Mastzellen. Diese Zunahme der Reaktivität nach $KMnO_4$-Oxidation darf nicht ohne weiteres auf den Proteinanteil der genannten Strukturen zurückgeführt werden. Wahrscheinlich sind hier durch das starke Oxidationsmittel auch noch andere reaktionsfähige saure Gruppen, z.B. Car-

boxylgruppen entstanden. Eher auf die Spaltung von Disulfid-Brücken beziehen wir die Reaktion in oberflächlichen Schichten der PEM an atypischer Stelle, wo wir auch nach Perameisensäure-Oxidation eine verstärkte Basophilie nachweisen können. Die Disulfid-Brücken sind höchstwahrscheinlich auf das an Cystin reiche Protein Keratin zu beziehen, welches wir in der Färbung nach KUTLIK im Zusammenhang mit Keratohyalin haben nachweisen können. Da die Perameisensäure-Oxidation für den Nachweis von Disulfid-Brücken in Proteinanteilen weit spezifischer ist als die $KMnO_4$-Methode, sollten die mit dieser Methode erhobenen Befunde nur ergänzend zur Interpretation herangezogen werden. Auch die Perameisensäure-Alcianblau-Technik erlaubt eine zuverlässige Aussage nur im Vergleich mit den allein mit Alcianblau behandelten Kontrollpräparaten.

2.2. Unterschiede im histochemischen Verhalten von Zellen der TMP zu Zellen der atypischen PEM (Leukoplakie)

Eine Diskussion der mittels histochemischer Techniken erzielten Resultate ist nur in sehr begrenztem Umfang möglich. Dies liegt daran, daß über die Funktion der nachgewiesenen Stoffe und Stoffgruppen ganz allgemein und insbesondere in der speziellen Lokalisation - Harnblasenschleimhaut - nur wenig bekannt ist. Die histochemischen Techniken erlauben allerdings, Unterschiede zwischen TMP und Leukoplakie wie auch zwischen normalem Übergangsepithel und "unruhigem Urothel" festzustellen, die mit konventionellen Färbetechniken nicht faßbar sind. Dieses kann unter Umständen von erheblichem diagnostischem und prognostischem Wert sein.

Ausgangspunkt für die im Vorausgehenden beschriebenen Untersuchungen ist der Versuch, die gewöhnliche TMP von der atypischen PEM mittels histochemischer Methoden abzugrenzen. Der Aufbau der TMP wurde bereits im Teil 1 der Arbeit beschrieben und die morphologischen Unterscheidungsmerkmale zur atypischen PEM dargestellt.

Die histochemischen Untersuchungen haben ergeben, daß sowohl in den Zellen der TMP als auch in denen der atypischen PEM Glykogen in hohem Maße vorkommt.

Die Basalzellschicht allerdings ist bei beiden Formen frei von Glykogen.

Es zeigt sich demnach auch hier der enge Bezug der gewöhnlichen TMP zum Vaginalepithel der geschlechtsreifen Frau. Die Plattenepithelien der TMP sind in hohem Maße fähig, Glykogen in nahezu allen Zellagen außer der Basalschicht zu speichern.

Neben dem Glykogen können wir mittels der verschiedenen angewandten Techniken komplexe Glykokonjugate mit endständigen sauren Gruppen im Interzellularraum zwischen den Epithelien nachweisen (Interzellularsubstanz, Glykokalix).

Nach Sialidaseinkubation der Präparate sind in der Glykokalix der TMP wie auch der atypischen PEM weder mit Alcianblau pH 2,6 noch mit kolloidalem Eisen saure Gruppen nachweisbar. Hieraus folgt, daß mit beiden Reaktionen Sialinsäurereste nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zur TMP können wir in den Fällen atypischer PEM in der obersten Epithelschicht Keratohyalin und Keratin in einer sehr schmalen Schicht nachweisen, d.h. die atypische PEM unterscheidet sich von der TMP durch ihre Verhornungstendenz.

2.3. Urothel in Harnblasen mit TMP ohne sonstige Auffälligkeiten

Untersucht man das Urothel in den Harnblasen, die außer einer TMP keine Veränderungen aufweisen, so zeigt sich, daß die Basalmembran des Urothels die gleichen Charakteristika wie auch die dem Plattenepithel unterliegende zeigt. Das unauffällige Urothel enthält in allen Epithelschichten geringe Mengen an Glykogen, welches in feinen Granula in der Nähe der Zellgrenzen liegt und gegenüber tieferen Schichten in der Superfizialschicht geringfügig an Quantität zunimmt.

MONIS und DORFMAN (1966) konnten im Urothel ebenfalls in allen Zellagen Glykogen nachweisen; sie beschrieben allerdings erstaunlich große Mengen, die wir nicht nachweisen konnten.

Neben Glykogen lassen sich in vereinzelten Zellen - ausschließlich liegen diese in der Superfizialzellschicht - intracytoplasmatische Mucosubstanzen nachweisen.

In Abschnitten, in denen derartige intracytoplasmatische Mucosubstanzen nachweisbar sind, zeigt das Epithel zusätzlich einen dünnen Oberflächenfilm. Beide Strukturen zeichnen sich durch gleiches histochemisches Verhalten aus; es handelt sich um komplexe Glykokonjugate mit neutralen, aber auch sauren, auf Sialinsäure zu beziehenden Kohlenhydratbausteinen. In Einzelfällen finden sich in diesen Präparaten Lakunen im Epithelverband; sie wurden bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben. Cysten und drüsige Strukturen sind kein Bestandteil des normalen Urothels und lediglich in der Harnblase mit Cystitis cystica in unserem Untersuchungsgut vorhanden.

2.4. Histochemische Charakteristika des unruhigen Epithels

Mittels der angewandten Methoden soll das normale Urothel von dem unruhigen Harnblasenepithel abgegrenzt werden. Die nachweisbaren Veränderungen wollen wir unter dem Begriff "unruhiges Urothel" zusammenfassen. Wir finden es in folgenden Präparaten:

- Cystitis cystica
- Randausschnitte aus dem Epithel einer Harnblase mit 2 Übergangszellcarcinomen
- Präparate unterschiedlicher Harnblasen mit einer atypischen PEM.

2.4.1. Cystitis cystica

In Bereichen mit drüsiger Metaplasie, aber auch in Epithelabschnitten, in denen der normale Aufbau des Epithels erhalten ist, zeigen die Zellen einen hohen Gehalt an Glykogen und intracytoplasmatischen Mucosubstanzen. Dem Epithel liegt ein dicker Oberflächenfilm z.T. stark basophilen Charakters auf. Nicht alle Abschnitte zeigen die charakteristische drüsige Metaplasie, und in diesen Bereichen fällt im konventionellen HE-Schnitt nur die unruhige Struktur des Epithels auf.

Zellen auch dieser "unruhigen" Epithelabschnitte, ohne morphologisch bereits eindeutig von der normalen Urothelzelle unterscheidbar zu sein, besitzen Fähigkeiten wie die Zellen der drüsigen Metaplasie; sie produzieren Mucine, sind aber möglicherweise nicht in der Lage, diese an ein Lumen abzugeben, solange sie sich im Epithelverband befinden.

Vielleicht werden diese Substanzen entweder mit dem Untergang der Zelle oder schon vorher aktiv an den Interzellularraum abgegeben; ob hier die Ursache für das Entstehen von Lakunen zu suchen ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Wir vermuten ebenfalls einen Bezug dieser mucinproduzierenden Zellen zu dem verdickten Oberflächenfilm des Epithels, der in dieser ausgeprägten Form über dem unveränderten Urothel in keinem Fall nachzuweisen ist.

Auffällig ist in diesem Präparat an nicht drüsig veränderten Stellen das zahlreiche Auftreten von Lakunen, die große Mengen von mucinösem Material enthalten und zum Teil ungewöhnlich große Durchmesser annehmen können.

2.4.2. Übergangszellcarcinom

Das Urothel im Präparat einer Harnblase mit Übergangszellcarcinom zeigt folgende Auffälligkeiten:
In einer ungewohnt großen Ausdehnung finden wir in den Epithelzellen in Randabschnitten des Übergangszellcarcinoms intracytoplasmatische Mucinansammlungen. Diese füllen den Zelleib homogen aus. Zellen dieser Art finden wir in allen Epithelschichten bis auf die Basalzellschicht, die nie positiv reagierendes Material aufweist. In verschiedenen Abschnitten liegt dem Epithel ein Oberflächenfilm auf, und häufig können intraepitheliale Lakunen nachgewiesen werden.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von HUKILL und VIDONE (1965). Diese Autoren beschreiben in einem Drittel der von ihnen untersuchten Übergangszellcarcinomen der Harnblase mit histochemischen Methoden nachweisbares intrazelluläres Mucin (Sialomucin) in den Tumorzellen. Sie erwähnen ebenfalls den mit diesem Charakteristikum häufig vergesellschafteten Oberflächenfilm über dem tumorös veränderten Epithel.

Wir können zeigen, daß es diese Charakteristika auch bereits in Epithelien gibt, die histologisch noch keine Kriterien der Malignität aufweisen, wenn auch - wie in diesem Fall - die Manifestation zweier Übergangszellcarcinome an anderen Stellen dieser Harnblase die Disposition des Epithels zur malig-

nen Entartung beweist. HUKILL und VIDONE (1965) erwähnen eine auffällig große Anzahl das subepitheliale Bindegewebe der Tumoren infiltrierende Mastzellen. Wir werden auf diesen Befund noch näher an anderer Stelle eingehen.

Der Hauptanteil der von HUKILL und VIDONE beschriebenen Tumoren weist eine beträchtliche Menge an Glykogen auf; auch diesen Befund können wir an dem von uns untersuchten Urothel aus Randabschnitten eines Übergangszellcarcinoms bestätigen (Abb. 11a,b).

2.4.3 Atypische PEM (Leukoplakie)

Unsere Untersuchungen am Urothel in Harnblasen, die eine atypische PEM aufweisen, bringen ebenfalls Ergebnisse, die den oben erläuterten Befunden entsprechen. Das Urothel ist in charakteristischer Weise verändert. In den Zellen läßt sich erstens ein ungewöhnlich hoher Glykogengehalt nachweisen, wobei dieser Befund das gesamte Epithel betrifft; zweitens finden wir eine große Anzahl von Zellen, die diastaseresistente Mucosubstanzen enthalten. Diese Substanzen liegen intrazellulär und zeigen eine sialidaseempfindliche Affinität zu Alcianblau. Die Affinität zu kolloidalem Eisen ist nach Sialidasebehandlung allerdings nur unwesentlich verringert, zum Teil sogar verstärkt.

Schickt man der Sialidasebehandlung eine Verseifung mit KOH-Lösung voraus, verschwindet die Affinität zu kolloidalem Eisen nicht. Dies gilt für die urothelialen Mucine in den Präparaten mit Leukoplakie und Cystitis cystica. Warum durch eine Sialidasevorbehandlung in diesen Fällen eine Demaskierung von mit Alcianblau nicht darstellbaren sauren Gruppen mit starker Affinität zu kolloidalem Eisen erfolgt, können wir nicht klären. Eine KOH-Vorbehandlung verändert den Reaktionsausfall nicht. Sialomucinhaltige Zellen sind nicht in allen Abschnitten des Epithels nachweisbar.

Das Epithel ist von einem fast lückenlosen Oberflächenfilm bedeckt, der in seiner Dicke variiert; intraepitheliale Lakunen kommen ebenfalls häufig vor. Das derartig veränderte Urothel befindet sich auch in ausgeprägter Weise am Übergang zwischen der atypischen PEM und dem umgebenden Urothel und im Urachus der entsprechenden Harnblase (Abb.10a-10b). Hier soll kurz noch einmal darauf aufmerksam gemacht werden, daß auch der Urachus die atypische PEM in einigen Anteilen des ihn auskleidenden Epithels enthält; ein ungewöhnlicher Befund, der aber wiederum darauf hinweist, daß

das Urothel eine Einheit darstellt und immer generalisiert mit Veränderungen reagiert.

2.5. Mit dem unruhigen Epithel assoziierte histologische Auffälligkeiten (Mastzellen, subepitheliale Kapillarnetze)

In sämtlichen Präparaten mit "unruhigem Epithel" können wir gegenüber den Vergleichspräparaten mit normalem Urothel eine starke Zunahme der Mastzellen im subepithelialen Bindegewebe und der Muskulatur feststellen; dazu gehören die Harnblase mit Cystitis cystica und Tumorrandabschnitte aus der Harnblase mit Übergangszellcarcinom wie auch die Harnblasen mit Leukoplakie. Diese Vermehrung der Mastzellen ist zum Teil vergesellschaftet mit einer lymphocytären und plasmazellulären Infiltration des Gewebes; zum Teil aber auch in Präparaten nachweisbar, die keine entzündlich zelligen Infiltrate aufweisen. Im Zusammenhang mit entsprechenden Beobachtungen HUKILLs ist das Auftreten von Mastzellen eine für den Urogenitaltrakt möglicherweise häufige Art der Reaktion auf verschiedenartige Reize.

Neben dem Auftreten von Mastzellen gibt es eine weitere histologische Besonderheit der beschriebenen Präparate mit unruhigem Epithel: das Vorkommen besonders stark verzweigter subepithelialer Kapillarnetze mit engem Kontakt zur Basalmembran. Wie bereits von MONIS und DORFMAN (1967) in einer histochemischen Studie am normalen Urothel beschrieben, können auch wir einen engen Kontakt der Basalmembran zu subepithelialen Kapillarnetzen nachweisen. Wir können zwar in den Harnblasen mit normalem Urothel - das bestätigen auch unsere Auswertungen am Gesamtuntersuchungsgut - in der Mehrzahl der Fälle ein mehr oder weniger reich verzweigtes Netz subepithelialer Gefäße nachweisen, doch nur in Ausnahmefällen zeigt die Basalmembran eine so enge Beziehung zu den Kapillaren wie in den Fällen mit "unruhigem Epithel"; dieser Befund geht also über den Normalbefund eindeutig hinaus.

Es liegt die Basalmembran hier feinsten Kapillaren direkt auf, und stellenweise scheint sie durch die Gefäße fast tunnelartig zwischen die Basalzellen geschoben zu werden. Ob diese Mitreaktion subepithelialer Strukturen - dazu gehört die Mastzellinfiltration und die Proliferationstendenz kleinster subepithelialer Gefäße - Ausdruck der Epithelveränderungen direkt ist oder ob vielleicht indirekt durch den veränderten Aufbau des Epithels Sub-

stanzen aus dem Urin die Epithelbarriere durchdringen und einen Einfluß auf das subepitheliale Gewebe ausüben, können wir nicht klären. Was die Bedeutung von Kapillarproliferationen unterhalb pathologisch verändertem Übergangsepithel angeht, so hat KOSS an experimentell erzeugten Harnblasencarcinomen der Ratte in TEM-Studien zeigen können, daß eine auffällige Kapillarproliferation im Bereich der Tumoren zu einem Merkmal dieser chemisch induzierten Neubildungen des Epithels gehört. Dabei sind diese Kapillarnetze nicht normal aufgebaut, sondern zeigen abnorme Endothelien. Kapillarproliferationen sind in unserem Untersuchungsgut vorzugsweise in Harnblasen mit einer PEM von atypischem Aufbau und unruhigem, auffälligem Urothel und in der Harnblase mit multiplen Übergangszellcarcinomen vorhanden. Wir finden diese Kapillarnetze in allen Abschnitten der betroffenen Harnblasen, d.h. nicht nur in direkter Nähe zu dem Übergangszellcarcinom oder der Leukoplakie. Die Kapillaren zeigen Hinweise auf eine funktionelle Insuffizienz, da sie häufig von frischen und älteren Blutungen umgeben sind.

COHEN et al. (1980) konnten in ihrer experimentellen Arbeit an durch N-(4,15-Nitro-2-furyl-2-thiozolyl)formamide (FANFT)-induzierten Übergangszelltumoren bei Ratten ebenfalls Neovaskularisierungen nachweisen, die sich je nach Dauer der Carcinogen-Exposition z.T. als rückbildungsfähig erwiesen.

Was die histochemischen Charakteristika der Basalmembran betrifft, so zeigen unsere Untersuchungen, daß die der Metaplasie wie auch dem Urothel und dem Urachusepithel unterliegende Basalmembran identische Eigenschaften zeigen. Aus ihrer diastaseresistenten, PAS- und BTS-positiven Reaktion und ihrer schwachen, durch Sialidase entfernbaren Basophilie schließen wir auf ein Glykokonjugat mit endständigen Sialinsäureresten. Eine auffällige Zunahme der Basophilie zeigt die Basalmembran nach Vorbehandlung der Schnitte mit Perameisensäure. Hierfür dürften stark saure Sulfonsäurereste (SO_3H-Gruppen) verantwortlich sein, die durch Spaltung und Oxidation der im Proteinanteil des Glykokonjugats vorkommenden Disulfid-Brücken zwischen Aminosäurebausteinen (Cystin) entstehen.

Vergleichen wir unsere Befunde am normalen Urothel des alten Menschen mit denen von MONIS und DORFMAN, die besonders häufig in den Superfizialzellen

vorhandene Sialomucine, einen ausgeprägten Oberflächenfilm und eine hohen Gehalt des Urothels an Glykogen finden und den innigen Kontakt der Basalmembran zu den unterliegenden Kapillaren erwähnen, dann vermuten wir, daß hier verändertes Epithel beschrieben wird, das wir vom normalen Urothel als "unruhiges Epithel" abgrenzen.

Wir können jedenfalls in unseren Präparaten mit normalem Urothel die oben beschriebenen Veränderungen nicht nachweisen. Im übrigen können wir den von DORFMAN und MONIS erhobenen Befund, daß die dem Urothel unterliegende Basalmembran eine sialidaseresistente Basophilie zeigt, nicht bestätigen. In unseren Fällen war nach Inkubation der Schnitte mit Sialidase die Basalmembran mit basischen Farbstoffen nicht weiter darstellbar.

2.6. Schlußfolgerung

Gehen wir einmal davon aus, daß das "unruhige Epithel" eine pathologische Variante des Urothels darstellt, was bedeuten dann diese Veränderungen? Sind sie Ausdruck einer verlorenen Balance des Urothels, so daß jetzt Zellen mit deutlich verstärktem intrazellulärem Gehalt an Glykogen und Glykokonjugaten das Epithel charakterisieren? Mittels histochemischer Methoden kann versucht werden, das im HE-Schnitt morphologisch kaum verändert erscheinende Epithel, das "unruhige Epithel", vom wirklich normalen Urothel zu unterschieden.

Bisher können wir nur Spekulationen über die Omnipotenz des Urothels anstellen, doch scheinen unsere Untersuchungen folgende Grundzüge des epithelialen Verhaltens aufzuzeigen: Unter physiologischen Bedingungen, d.h. unter bestimmten Einflüssen ist es möglich, offenbar unter hormonaler Stimulation (Östrogene), daß aus dem trigonalen Übergangsepithel Plattenepithel hervorgeht Diese Zellen sind imstande, die Funktionen der Plattenepithelzelle insoweit zu füllen, als sie Glykogen speichern und die für das Plattenepithel typische Interzellularsubstanz bilden. Die TMP zeichnet sich allerdings z.B. im Gegensatz zum Vaginalepithel dadurch aus, daß sie weder Keratohyalin noch Keratin bildet, das sich in der normalen Vaginal-

epithelzelle, wenn auch in wechselndem Umfang im allgemeinen nachweisen läßt. Darüberhinaus enthalten einzelne Urothelzellen vorwiegend im Trigonalbereich intracytoplasmatisch gespeicherte Mucine.

Unter physiologischen Bedingungen - chronische Entzündung, mechanische Irritation des Epithels, Cancerogene und Cocancerogene u.a.m. - reagiert das Urothel als Gesamtheit mit sehr unterschiedlichen Veränderungen. Dazu gehört z.B. die Entstehung einer atypischen PEM außerhalb des Trigonums, die sich durch morphologische und histochemische Charakteristika von der TMP unterscheidet. Ein anderes Beispiel hierfür wäre die Entstehung der drüsigen Metaplasie im Rahmen einer ausgedehnten Cystitis cystica. Im Gegensatz zu diesen, ohne weiteres auffälligen Veränderungen stehen folgende, frühe, im HE-Schnitt nicht zu erkennende Veränderungen: Zunahme des Urothels an Glykogen und an Glykomucinen, zunächst nur in wenigen, später in immer mehr Abschnitten. Diese Veränderungen sind vergesellschaftet mit der Bildung eines ausgeprägten epithelialen Oberflächenfilms und mit der Entstehung zahlreicher Lakunen. Eine andere Komponente im Rahmen dieser Umstrukturierung ist die verstärkte Kapillarisierung des subepithelialen Bindegewebes mit engstem Kontakt zur Basalmembran. Daß diese Gefäße z.T. insuffizient sind, obwohl sich pathologisch-anatomische, morphologische Auffälligkeiten nicht zeigen, beweisen die häufigen frischen Blutungen im subepithelialen Bindegewebe. Inwieweit mit dem Serum ins Gewebe ausgetretene Substanzen einen weiteren Proliferationsstimulus für das darüberliegende Epithel darstellen, muß weiter geklärt werden (SCHUBERT 1981). Ganz besonders auffallend ist die starke Zunahme an Glykogen in derartigem Epithel (Abb.19a-c).

Wir nehmen an, daß die aufgeführten Veränderungen am Urothel, wenn sie in größeren Abschnitten vorliegen, ein früher und leicht erfaßbarer Hinweis auf die gestörte Balance des Epithels sein können, lange bevor epitheliale Atypien und Dysplasien nachweisbar sind.

In jedem Fall sollte. wenn an einer Stelle des Epithels eine verdächtige Veränderung nachgewiesen wurde, sei es nun eine Leukoplakie, eine glandu-

läre Metaplasie , Atypien oder Hyperplasien aufweisendes Epithel oder ein Carcinoma in situ, das Urothel als ein "Organ" angesehen werden, das immer genauso, wie es den für die Veränderung verantwortlichen Reizen als Gesamtheit ausgesetzt ist, auch als Gesamtheit auf diese Reize reagiert. Diese manifestieren sich erst mit der Zeit so weit, daß sie in das Auflösungsvermögen der histologisch-lichtmikroskopischen Diagnostik fallen.

3. Bedeutung histologischer und histochemischer Befunde für Urologie und Pathologie

3.1. Normales Urothel - Übergangszellcarcinom

Mittels histochemischer Verfahren ist bislang das Übergangsepithel des Menschen nur in Einzelfällen untersucht worden (MENDE und CHAMBERS 1956, HUKILL 1965, MONIS und DORFMAN 1967, SHROM 1977, WILSON 1979, PERLOW 1981). Hierbei stand einmal das Bestreben im Vordergrund, das Übergangsepithel normaler Harnblasen bei verschiedenen Tierspezies und beim Menschen näher zu charakterisieren, Zelltypen zu differenzieren und Anhaltspunkte für die Funktion der Urothelzelle zu präzisieren (MONIS und DORFMAN 1967). Andere Autoren wie HUKILL und VIDONE (1965) benutzen histochemische Methoden, um das normale Übergangsepithel vom Epithel von Übergangszellcarcinomen der Harnblase abzugrenzen. Besondere Beachtung wird dabei dem Gehalt der Carcinomzellen an Glykogen und Sialomucinen beigemessen. Glykogen wird in 2/3 aller untersuchten Fälle in den Übergangszellcarcinomen der Harnblase in feingranulärer Form mittels PAS-Färbung dargestellt. In einem Drittel der Carcinome lassen sich darüberhinaus PAS-positive, diastaseresistente und sialidaselabile Sialomucine nachweisen, die in unregelmäßiger Verteilung plaqueartig im Cytoplasma verschiedener Zellgruppen im Epithelverband angeordnet sind.

Zu einem entsprechenden Befund, d.h. Nachweis von Glykogen und Sialomucinen, kommen auch wir bei unserer Untersuchung des Epithels aus einer Harnblase mit multiplen Übergangszellcarcinomen, wobei das Material hier nicht vom Tumor selbst stammt, sondern entfernt davon aus im HE-Präparat bis auf epitheliale Hyperplasie unauffälligen Epithelbezirken entnommen wurde.

ALROY, SZOKA et al. (1982) haben kürzlich mit Hilfe von Lektinen versucht, Kohlenhydratbausteine im nichtneoplastischen Urothel des Menschen nachzuweisen. Die Lektine, die mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert werden, dienen der Identifizierung verschiedener Kohlenhydratkomponenten des urothelialen Oberflächenfilms. Auf das Vorhandensein höher-molekularer Kohlenhydrate hat man aus der Tatsache geschlossen, daß sich in vorhergehenden histochemischen Studien ein AB- (Alcianblau) und EBR- (Eisenbindungsreaktion) -positiver Oberflächenfilm und eine entsprechende Glykokalix hat nachweisen lassen können.

Von ALROY et al. (1982) ist dieses von anderen Autoren bereits als Sialomucin beschriebene (MONIS und DORFMAN 1967) Material näher charakterisiert worden. Diese konnten zeigen, daß die Oberflächen der Urothelzellen Hexosamine und Sialinsäurereste enthalten. Diese Beobachtung haben wir ebenfalls beschrieben, wobei - bedingt durch das viel geringere Auflösungsvermögen der von uns verwendeten Techniken - wir natürlich nicht einzelne Urothelzellen beschreiben können, sondern mehr generelle Aussagen über den urothelialen Oberflächenfilm bzw. die Glykokalix machen.

ALROY et al. (1982) gehen wie viele andere Autoren, die sich ebenfalls mit der Charakterisierung der Übergangsepithelzellen der Harnblase beschäftigt haben, davon aus, daß sich in Zukunft auf diese Weise klinisch anwendbare Methoden finden lassen, um das normale Übergangsepithel vom veränderten und dabei insbesondere vom prämaligne veränderten Epithel zu unterscheiden. Wie schwierig dies bis heute noch ist, zeigen auch die oft widersprüchlichen Ergebnisse, die verschiedene Autoren mit aufwendigen Verfahren (wie der TEM = Transmissionselektronenmikroskopie oder der SEM = Rasterelektronenmikroskopie) erzielen konnten (HICKS 1976, KOSS 1977, FRIEDELL 1977, CUMMINGS 1980, PARSON 1980). So konnte die als "asymmetric unit membrane" bezeichnete spezialisierte Membran, die die Oberfläche der Übergangsepithelien bildet, mit Hilfe der TEM und SEM genauer dargestellt werden. Es bestehen bereits Hinweise darauf, daß diese Struktur ein sehr sensibler Indikator für Störungen der Funktion der Urothelzelle ist (KOSS 1977).

3.2. Der urotheliale Oberflächenfilm - Schutzfilm gegen bakterielle Infektionen

Unter einem ganz anderen Aspekt verwenden SHROM, PARSONS und MULHOLLAND (1977) histochemische Techniken bei ihren Untersuchungen an Kaninchenharn-

blasen. Diese Autoren stellen histochemisch den Oberflächenfilm der Harnblase dar, um die Rolle des urothelialen Epithelüberzuges aus Mucoproteinen in der Abwehr bakterieller Infektionen zu dokumentieren. Auch hier werden die von MONIS und DORFMAN (1967) erstmals genannten Befunde, die den erwähnten Oberflächenfilm über dem Urothel als Sialomucin charakterisieren, wieder aufgegriffen und bestätigt. Darüberhinaus wird bemerkt, daß intrazelluläre PAS-positive, diastaseresistente Granula (Nichtglykogen) mit einem - histochemisch gesehen - identischen Reaktionsverhalten wie der Oberflächenfilm auftreten und Anzeichen dafür bestehen, daß diese aktiv von den oberflächennahen Urothelzellen in den Oberflächenfilm sezerniert werden. Auch unsere Beobachtungen bestätigen diese Vermutung. Die im normalen Übergangsepithel in unserem Untersuchungsgut nur in geringem Umfang nachweisbaren intrazellulären Glykokonjugate liegen zum größten Teil in der Superfizialzellschicht und erweisen sich als sialidasedigestibel. Dieses Sialomucin erscheint im apikalen Anteil der Zellen und steht mit dem Oberflächenfilm in direkter Verbindung.

Der ausgeprägte Gehalt an Sialinsäuren mit stark negativer Ladung könnte darauf hinweisen, daß der Oberflächenfilm mehr als eine rein mechanische Schutzwirkung hat. Es ist bekannt, daß sialinsäurereiche Glykokonjugate einen besonderen Schutz vor proteolytischen Enzymen bieten. Diese Tatsache könnte für die Abwehr bakterieller Infektionen von Bedeutung sein.

Beide Komponenten, intrazelluläres Sialomucin und Oberflächenfilm, sind im Übergangsepithel des Trigonumbereiches nur in geringem Umfang nachzuweisen und in normalen Harnblasen auch in anderen Lokalisationen, also außerhalb des Trigonums, selten über allen Superfizialzellen und als kontinuierlicher Oberflächenfilm darstellbar.

Hingegen kann in Arealen mit "unruhigem Epithel" eine starke Zunahme des Sialomucins intracytoplasmatisch festgestellt werden mit Ausdehnung der sialomucinenthaltenden Zellen auf Zellagen auch unterhalb der Superfizialzellschicht. Darüberhinaus findet sich im Interzellularraum der oberen Zellagen identisches Material wie das, welches den verdickten, in weiten Strecken homogenen und ununterbrochenen Oberflächenfilm bildet (vgl. Abb. 9b).

SHROM et al. (1977) beschreiben Produktion und Umsatz dieses Sialomucins. Sie können einen sehr schnellen Restitutionsprozeß nach Zerstörung des

Oberflächenfilms beobachten.

Funktionierende Abwehr bakterieller Infektionen der Harnblasenschleimhaut ist vermutlich von der Intaktheit des urothelialen Oberflächenfilms abhängig. Ist der Mucinfilm zerstört, z.B. infolge Blasenüberdehnung, können bakterielle Infektionen zustandekommen (PERLOW, GIKAS und HOROWITZ 1981). Im Bereich der PEM fehlt der urotheliale Schleimfilm; dieses Areal kann - wie aus unseren morphometrischen Messungen hervorgeht - im Falle der TMP auch bei Frauen in der Postmenopause sehr ausgedehnt sein.
Damit liegen hier besonders günstige Bedingungen für die Adhäsion von Bakterien und das Angehen bakterieller Infektionen vor. Bedenkt man die angesprochene Gynäkotropie der TMP, so ist das häufige Vorkommen von Cystitiden bei der Frau nicht überraschend.

3.3. Zusammenfassung eigener Ergebnisse - Bedeutung im Hinblick auf die Pathogenese des Übergangszellcarcinoms

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, die PEM der Harnblase am urologisch unauffälligen, alten Patienten zu untersuchen und die typische TMP der Frau von der Leukoplakie abzugrenzen. Darüberhinaus hat sich nach Auswahl des geeigneten Materials für die histochemischen Untersuchungen ein zweiter wichtiger Aspekt ergeben. Wie wir zeigen konnten, gibt es histochemisch definierbare Unterschiede zwischen der typischen PEM des Trigonumbereiches und der atypischen PEM. Diese beziehen sich auf das Speichervermögen für Glykogen und die Verhornungstendenz des Plattenepithels.

Zudem haben wir Veränderungen beschrieben, die nicht das Plattenepithel, sondern das Übergangsepithel der entsprechenden Harnblasen betreffen. Dabei bestehen vorwiegend Unterschiede in quantitativer Hinsicht. Die Urothelzellen in Präparaten aus Harnblasen mit Leukoplakie, Übergangszellcarcinomen und Cystitis cystica unterscheiden sich vom unauffälligen Urothel solcher Harnblasen, die neben der typischen TMP keine weiteren Veränderungen aufweisen. Dabei sind diese Unterschiede nicht im Hämatoxylin-Eosin-Präparat evident, sondern lassen sich erst durch Anwendung histochemischer Techniken quantitativ erfassen. In diesem Punkt haben wir auf das verstärkte Auftreten von intracytoplasmatischem Glykogen wie auch auf als Sialomucin zu charakterisierende Glykokonjugate hingewiesen. Dabei spielen die Glykokonjugate offenbar die entscheidende Rolle, was besonders in den Präparaten

mit Cystitis cystica, mit Leukoplakie und mit epithelialer Hyperplasie aus Randabschnitten eines Übergangszellcarcinoms besonders deutlich wird. Inwieweit diesen Befunden weitere Bedeutung beigemessen werden sollte - vor allem im Hinblick auf die Problematik der Früherkennung von Veränderungen des Übergangsepithels in Richtung auf die Ausbildung schwerer epithelialer Atypien über das Carcinoma in situ zum Übergangszellcarcinom - müssen die Ergebnisse weiterer Untersuchungen zeigen.

In der jüngeren Literatur werden immer wieder zwei Thesen zur Entstehung von Übergangszellpapillomen diskutiert. Dabei wird die für das Urothelzellpapillom so typische Tendenz zu rezidivierendem Wachstum auch nach vollständiger chirurgischer Entfernung und die histologisch gut belegte Neigung zu Auftreten in multiplen, voneinander entfernt gelegenen Bereichen der Harnblase in verschiedener Weise interpretiert. Zum einen konnten McDONALD und THORSON (1956) in Tierversuchen nachweisen, daß unter bestimmten Bedingungen die Transplantation von Tumorzellen eines chemisch erzeugten Übergangszellcarcinoms in die Harnblase eines gesunden Versuchstiers mit intaktem Urothel möglich ist. WELDON und SOLOWAY (1975) konnten darüberhinaus zeigen, daß Urothelcarcinomzellen, ebenfalls chemisch bei Mäusestämmen induziert, durch intravesikale Installation auf gesunde Mäuse übertragen werden können.

Klinische Beobachtungen legen den Verdacht nahe, daß die Entstehung von Rezidivtumoren beim Menschen zumindest in einem Teil der Fälle ebenfalls durch diese Implantationstheorie erklärt werden kann. So weisen BOYD und BURNAND (1974) und PAGE (1978) auf besondere Eigenschaften dieser Rezidive im Hinblick auf ihre typische Lokalisation an der hinteren oberen Blasenwand bzw. der Blasenrückwand hin. Diese Autoren vermuten, daß beim primären chirurgischen Eingriff zur cystoskopischen, diathermischen Abtragung des Tumors ein Mucosaschaden entsteht, der die Implantation von während des Verfahrens losgelösten Tumorzellen begünstigt.

Mapping-Studien wurden teils nur an Einzelfällen (BLAKE 1967), teils aber auch an größeren Kollektiven (KOSS 1974, STARKLINT 1975, KOSS 1977, NATIONAL BLADDER CANCER COLLABORATIVE GROUP A 1977, MURPHY 1979, WALLACE et al. 1979) durchgeführt. Dabei wurde das Material durch Mehrfachbiopsien in vorher definierten Arealen der Harnblase bei Patienten mit histologisch gesichertem Übergangszellcarcinom gewonnen. Des weiteren wurden die Be-

funde an Gesamtharnblasen, die wegen eines Urothelzellentumors chirurgisch entfernt worden waren, erhoben (AUSTEN 1965, SCHADE 1972, KOSS 1974, STARKLINT 1975, FARROW 1976, KOSS 1977, SOLO 1977) Auch sog "giant-sections" haben erbracht, daß neben der Implantationstheorie ein entscheidender weiterer Faktor bei der Klärung der Wachstumseigenschaften und Rezidivhäufigkeit von Carcinomen der Harnblase in Betracht gezogen werden muß: Neben dem histologisch eindeutig zu sichernden Tumor zeigt in 100% der Fälle (KOSS 1977) das übrige Epithel ebenfalls Veränderungen im Sinne von intraepithelialen, nicht papillären Carcinomata in situ oder es finden sich starke Atypien und Hyperplasien des Epithels. STARKLINT, JENSEN und THYBO (1976) beschreiben das Auftreten von Carcinomata in situ zusammen mit einem Übergangszellcarcinom in 26 von 43 Harnblasen.

Es muß aus diesen Ergebnissen geschlossen werden, daß die Entstehung des Harnblasencarcinoms nicht allein ein lokal und zeitlich begrenztes Ereignis ist, sondern das gesamte Harnblasenepithel als eine Einheit auf carcinogene Faktoren reagiert und sich aus bisher ungeklärten Gründen das Carcinom in bestimmten Lokalisationen der Harnblase, besonders an beiden Lateralwänden und in den Uretherenmündungsregionen zuerst manifestiert (KOSS 1977). Bedingt durch unser unausgewähltes Untersuchungsgut finden wir derartige Veränderungen im Sinne eines Übergangszellcarcinoms oder eines Carcinomas in situ nur selten.

Unter gleichen Bedingungen durchgeführte Studien von SCHUBERT et al. (1981) zeigen aber, daß auch an Material von urologisch unauffälligen Patienten epitheliale Veränderungen im Sinne einer einfachen Epithelhyperplasie in 41,7% der Männer und 38,2% der Frauen histologisch nachgewiesen werden können. Auch das labile Urothel findet sich in 13,9% der Männer und 11,8% der Frauen. Mikropapillome sind bei 13,9% der Männer und 11,8% der Frauen nachweisbar. Sessile Papillome treten bei 50% der Männer und 58% der Frauen auf. Diese Zahlen zeigen, daß neben den oft beschriebenen benignen Metaplasien der Harnblase, zu denen z.B. die nicht verhornende PEM im Sinne der TMP, die Cystitis cystica und die v.BRUNNschen Epithelnester zählen, ebenfalls epitheliale Veränderungen auftreten, denen durchaus eine Bedeutung für die Entstehung von Übergangszellcarcinomen zukommt. Zu diesen wird im allgemeinen die ausgeprägte Epithelhyperplasie mit über 10 Zellagen, die Hyperplasie mit Atypien und Dysplasien und da

"unruhige" labile Epithel gerechnet. Letzteres konnte in Harnblasen mit Übergangszellcarcinom in Biopsien aus cystoskopisch völlig unauffälliger Schleimhaut histologisch in 86% der Fälle nachgewiesen werden (SCHADE und SWINNEY 1973).

Anhand der Mapping-Studien konnte von FARROW (1976), FRIEDELL et al. (1977), KOSS (1977) und UTZ (1980) allerdings anschaulich dargestellt werden, daß sich häufig ein gradueller Abfall des Schweregrades der epithelialen Veränderungen abzeichnet: landkartenförmig vom eigentlichen Tumor ausgehend über das Carcinoma in situ weiter zur Hyperplasie mit Atypie und von dieser über die einfache Hyperplasie schließlich zum normalen Epithel. Dabei gibt es unabhängig vom manifesten Übergangszellcarcinom häufig mehrere Foci dieser Art, die in einer Harnblase vorliegen, z.T. mit Veränderung, die bis zum Carcinoma in situ oder sogar zum Zweittumor gehen.

Wir nehmen an, daß die atypische PEM ebenfalls zu den Veränderungen zu rechnen ist, die eine epitheliale Labilität im Sinne von SCHADE und SWINNEY (1973) anzeigen. Diese Form der PEM mit starker Prävalenz des männlichen Geschlechts im Vergleich zur TMP fanden wir besonders häufig an der Hinterwand (6 Fälle), den beiden Lateralwänden (5 Fälle) und im Bereich des Blasendaches (2 Fälle). Diese Verteilung stimmt auffallend genau mit der von KOSS (1977) angegebenen Häufigkeit der präcancerösen Epithelveränderungen an der rechten und linken Lateral- und der Hinterwand überein.

Auch PAGE et al. (1978) beschreiben ein eindeutig gehäuftes Auftreten des primären Tumors in einem eng begrenzten Bereich in der Nähe der Ureterein mündungen in Richtung der Lateralwände. Rezidivtumoren finden diese Autoren ebenfalls in dieser Lokalisation, dies auch, wenn mit Sicherheit eine unvollständige Resektion des Primärtumors ausgeschlossen werden konnte; darüberhinaus besonders häufig an der Hinterwand bzw. dem hinteren Blasendach. Diese Befunde interpretieren die Autoren im Sinne der Implantationstheorie, d.h. anders als die übrigen hier angeführten Autoren. Doch spielt im vorliegenden Zusammenhang die Übereinstimmung in der beschriebenen Lokalisation die entscheidende Rolle.

Warum sich die Primärtumoren wie auch die Rezidivtumoren in diesen Regionen der Harnblase besonders häufig manifestieren - hier übrigens auch das häufigste Auftreten reiner Plattenepithelcarcinome (JOHNSON

(1975) -, Trigonum und Vorderwand sowie vorderes Blasendach dagegen nur sehr selten (und im allgemeinen erst bei generalisiertem Befall der betreffenden Harnblase) epitheliale Veränderungen im Sinne des labilen Epithels und des manifesten Tumors aufweisen, ist bislang unklar.

Wir finden in keinem Fall die atypische PEM oder das labile veränderte Epithel im Trigonalbereich oder in der Vorderwand; es sei denn, es liegen ausgedehnte Veränderungen der Harnblase vor, die sich bis in diese Bezirke erstrecken.

Wir haben versucht, mittels einiger histochemischer Techniken Veränderungen des Urothels im Bereich dieser atypischen PEM näher zu präzisieren, können allerdings nur auf quantitative Unterschiede verweisen. Dabei bemerken wir eine Zunahme des intracytoplasmatischen Glykogens und z.T. sialinsäurehaltiger Glykokonjugate, über deren Bedeutung wir keine Aussagen machen können. Die atypische PEM zeigt zwar die Tendenz zur Verhornung, weist allerdings keine im Vergleich zur typischen TMP veränderte Wachstumskinetik auf, das heißt Mitosehäufigkeit und damit Proliferationsgrad dieser PEM unterscheiden sich nicht von denen der TMP.

Wir nehmen an, daß die Ausbildung der atypischen PEM, besonders wenn keine Hinweise auf starke mechanische oder entzündliche Irritation der Harnblase vorliegen, ein Ausdruck der gestörten Balance des Übergangsepithels ist. Damit muß sie der uroepithelialen Hyperplasie mit Dysplasie gleichgestellt werden. Die Entwicklung eines Übergangszellcarcinoms ist in diesen Fällen viel wahrscheinlicher als die der Entwicklung eines Plattenepithelcarcinoms, denn die zugrundeliegende Störung betrifft das gesamte Urothel, und die Entwicklung der atypischen PEM ist lediglich eine Ausdrucksform dieses pathologischen Geschehens.

Nur in ganz seltenen Einzelfällen liegt neben einem Übergangszellcarcinom ein Plattenepithelcarcinom bei einem Patienten vor (KAUFMAN et al. 1977). In diesen Fällen muß man davon ausgehen, daß beide Tumoren - wohl bedingt durch denselben carcinogenen Prozeß - sich unabhängig voneinander einerseits aus Urothelzellen, andererseits im Falle des Plattenepithelcarcinoms eventuell aus Zellen im Bereich einer Leukoplakie entwickelt haben.

Diese Vermutungen sind natürlich bisher noch durch keine Beobachtungen zu bestätigen, da wir immer nur das Endresultat einer abgelaufenen Entwicklung beurteilen können. Wir haben aber - besonders im Hinblick auf das Übergangsepithel - die Möglichkeit, zu einem bestimmten Zeitpunkt in verschiedenen Arealen einer Harnblase unterschiedliche Stufen dieses Entwicklungsprozesses in Richtung auf einen malignen Tumor nebeneinander zu diagnostizieren.

Das Anliegen dieser Untersuchung ist es nicht nur allein, die typische TMP genau zu charakterisieren und sie in den Gesamtzusammenhang benigner urothelialer Veränderungen einzugliedern und die für ihre Auslösung und Erhaltung entscheidende Faktoren zu diskutieren, sondern sie auch von der atypischen PEM und damit der Leukoplakie im engeren Sinne abzugrenzen.

Beide Veränderungen - die TMP wie auch die atypische PEM - entstehen direkt aus dem Übergangsepithel. Sie sind aber nach unserer Auffassung Ausdruck ganz verschiedener Entstehungsbedingungen. Die TMP ist eine normale Reaktion einzelner Urothelzellen auf einen hormonalen Östrogenstimulus, wobei offensichtlich die Zellen des Trigonums weit sensibler auf das Hormonangebot reagieren als die Übergangsepithelien in anderen Lokalisationen. Wir nehmen an - gestützt durch unsere histologischen und histochemischen Auswertungen am Übergangsepithel dieser Harnblasen mit einer PEM vom vaginalen Typ -, daß das Übergangsepithel in diesen Fällen unverändert ist und keinerlei Hinweise auf eine Veränderung im Sinne der epithelialen Labilität bietet.

Hingegen können wir zeigen, daß in Harnblasen mit einer PEM atypischen Aufbaus im Sinne der Leukoplakie neben der PEM weitere Auffälligkeiten des Übergangsepithels auftreten, die das Harnblasenepithel als Gesamtheit kennzeichnen.

Natürlich ist - bedingt durch die Untersuchung an unserem urologisch unauffälligen, unausgewählten Untersuchungsgut - das Auftreten solcher Veränderungen zahlenmäßig zu selten, um daraus Rückschlüsse auf die Entstehung von Harnblasenneoplasien im Zusammenhang mit den beobachteten Erscheinungen des Urothels zu ziehen. Doch können auch wir darauf hinweisen, daß sich selbst in unserem Material Anzeichen dafür ergeben, daß die Carcinomentstehung im

Übergangsepithel kein lokal begrenzter Prozeß ist, sondern sich im Gegenteil auch schon eventuell Jahre vor der Manifestation eines Tumors in einem weit größeren Epithelbezirk als dem, in dem sich später der Tumor entwickelt, Auffälligkeiten zeigen, die wir unter dem Begriff labiles Urothel zusammengefaßt haben. Auffallenderweise finden wir dieses labile Urothel nur in den wenigen Fällen mit PEM atypischen Aufbaus und atypischer Lokalisation. Daraus schließen wir, daß die Leukoplakie, wie hier beschrieben, ebenfalls ein weiteres Beispiel für die epitheliale Imbalance darstellt. Es bestehen in Harnblasen mit Leukoplakie auch am Übergangsepithel Veränderungen, die eventuell Vorstufen eines Übergangszellcarcinoms darstellen. Im konventionellen HE-Schnitt sind diese Faßbar, wenn sie in Form von epithelialer Hyperplasie und Dysplasie auftreten. Wir vermuten aber, daß auch histochemisch faßbare Veränderungen, wie die Zunahme der Epithelien an Glykogen und Glykokonjugaten erste Anhaltspunkte für die Disposition des Epithels zur carcinomatösen Entartung darstellen.

Das Übergangsepithel der Harnblase ist als Gesamtheit eventuellen Noxen ausgesetzt und reagiert auch als Gesamtheit mit Veränderungen. Ein vollständiges Bild über den Zustand des Übergangsepithels im betreffenden Fall kann erst erreicht werden, wenn Befunde histologischer und auch histochemischer Untersuchungen, die an multiplen Stellen der Harnblase durchgeführt werden müssen, vorliegen. Besondere Berücksichtigung müssen dabei die vesikalen Lateralwände und die Hinterwand, insbesondere im Bereich der Uretereinmündungen finden.

Wir können hier keine Aussagen über die Faktoren machen, die Veränderungen am Übergangsepithel auslösen können, wie sie in dieser Untersuchung an Einzelfällen eines unausgewählten, urologisch unauffälligen Patientengutes aufgezeigt werden. Ebenso bleiben natürlich Fragen über die Reversibilität der beschriebenen epithelialen Veränderungen und ihre Bedeutung für die Cancerogenese am Übergangsepithel der Harnblase offen.

ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von Schnittserien an neun repräsentativen Lokalisationen aus 110 Harnblasen eines unausgewählten, nichturologischen Autopsiegutes wurden Häufigkeit, Verteilungsmuster und Morphologie der Plattenepithelmetaplasie untersucht.

Es wurde versucht, mit Hilfe von histologischen und morphometrischen Techniken Charakterisierungsmerkmale der typischen Plattenepithelmetaplasie vom vaginalen Typ zu präzisieren, ihre Wachstumskinetik und ihr Proliferationsverhalten zu beschreiben und so Rückschlüsse auf ihre Bedeutung innerhalb der Harnblase beim älteren Menschen zu ziehen.

Darüberhinaus ist mittels histochemischer Methoden an einem ausgewählten Untersuchungsgut von fünf repräsentativen Fällen, bestehend aus drei weiblichen und zwei männlichen Harnblasen eine weitere Abgrenzung der typischen Trigonalmetaplasie von der Plattenepithelmetaplasie mit atypischem Aufbau und in atypischer Lokalisation angestrebt worden.

Die histochemischen Verfahren erweisen sich als besonders hilfreich, sowohl zum Nachweis epithelialen Glykogens im Übergangsepithel als auch im Plattenepithel. Darüberhinaus war für die Abgrenzung der trigonalen Form der PEM zur Leukoplakie der histochemische Nachweis von Verhornungstendenzen der atypischen PEM von Bedeutung.

Ein weiterer Vorteil der angewandten histochemischen Techniken bestand in der Möglichkeit, die urothelialen Sialomucine und den epithelialen Oberflächenfilm zu charakterisieren. Aus den Ergebnissen geht hervor, daß die typische Trigonalmetaplasie eine normale Variante des trigonalen Epithelüberzuges in der weiblichen Harnblase darstellt. Auch bei alten Frauen - die Altersverteilung unseres Untersuchungsgutes betrug für Frauen 75 Jahre - tritt die Trigonalmetaplasie in 77,4% als gut glykogenisiertes Plattenepithel auf.

Speicherform und Speichervermögen von Glykogen sind innerhalb der atypischen PEM unterschiedlich, erlauben aber keine Abgrenzung der Leukoplakie von der TMP.

Als sehr charakteristisches Unterscheidungsmerkmal stellte sich das Auftreten von Keratohyalin und Keratin heraus, welches im Falle der Trigonalmetaplasie nicht nachzuweisen war Ein weiterer Unterschied zeigt sich im Auftreten von stark basophilem Material in der Glykokalix der atypischen PEM nach Perameisensäurebehandlung. Die Basophilie ist vermutlich auf Cystinbausteine in Proteinen (Vorläufer des Keratins) zurückzuführen. Diese lassen sich in der Glykokalix der TMP nicht nachweisen.

Die Ausbildung der Struktur der Trigonalmetaplasie ist uneinheitlich: Es liegen reife, z.T. hypertrophische Formen neben flachen, atrophischen, lokal begrenzten Plattenepithelinseln vor. Am häufigsten sind Formen eines mittleren Reifungsgrades mit einer Basalzellschicht aus 1-2 Zellagen und einer Gesamtzellhöhe aus 8-10 Zellagen und einem Mitoseindex zwischen 0,5-1 Mitosen/mm^2.

Gegen diese Form der Trigonalmetaplasie wurde die atypische Plattenepithelmetaplasie, die im allgemeinen außerhalb der Trigonalregion, bevorzugt an den Seitenwänden und dem Blasendach lokalisiert ist, abgegrenzt. Die atypische PEM ist zum einen durch ihren unterschiedlichen histologischen Aufbau und ihr anderes histochemisches Verhalten sowie durch ihre besondere Häufung beim männlichen Geschlecht von der Plattenepithelmetaplasie vom vaginalen Typ zu unterscheiden.

Schließlich wurde eine Einordnung der vorliegenden Ergebnisse, die vorzüglich die Plattenepithelmetaplasie der Harnblase, einmal als Trigonalmetaplasie, zum anderen als Leukoplakie betreffen, in den Gesamtzusammenhang proliferativer und metaplastischer Veränderungen des Übergangsepithels angestrebt. Gestützt durch die Einzelbeobachtungen an den histochemisch untersuchten Harnblasen mit besonderer Berücksichtigung des Übergangsepithels wird auf quantitative Unterschiede zwischen normalem und pathologisch verändertem, unruhigem Epithel, vor allem sichtbar am Gehalt der Epithelien an Glykogen und Glykokonjugaten hingewiesen.

LITERATURVERZEICHNIS

ABESHOUSE, F.S., TANKIN, L.H.: Leukoplakia of the renal pelvis and the bladder. - J. Urol., 76, 330 (1956).

ADAMS, C.W.M., SWETTENHAM, K.V.: The histochemical identification of two types of basophil cells in the normal human adenohypophysis. - J. Path. Bact., 75, 95 (1958).

ALROY, J., SZOKA, F.C., HEANEY, J.A., UCCI, A.A.: Lectins as a probe for carbohydrate residues in non-neoplastic urothelium of human urinary bladder. - J. Urol., 128 (1), 189 (1982).

ALROY, J., GOYAL, V., UCCI, A.A., KLAUBER, G.T., HEANEY, J.A., COHEN, S.M.: Cell surface coat of human and rat bladder urothelium. I. Ruthenium-red studies in non-neoplastic and neoplastic cells. - Virchow's Arch. Cell Pathol., 42 (3), 251 (1983).

AUSTIN, G.J., FRIEDELL, M.S.: Observations on local growth patterns of bladder cancer. - J. Urol., 93, 224 (1965).

ALTHAUSEN, A.F., PROUT, G.R., DALY, J.: Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. - J. Urol., 116, 575 (1976).

BALISH, M.J.: Bladder mucin: a scanning electron microscopy study in experimental cystitis. - J. Urol., 128 (5), 1060 (1982).

BENDITT, E.P., FRENCH, J.E.: Histochemistry of connective tissue. I. The use of enzymes as specific histochemical reagents. - J. Histochem. Cytochem., 1, 315 (1953).

BESSETTE, P.L., ABELL, M.R., HERWIG, K.R.: A clinicopathologic study of squamous cell carcinoma of the bladder. - J. Urol., 112, 66 (1974).

BLAKE, J.: Proliferative changes in bladder mucosa and carcinoma in situ. - Brit. J. Urol., 39, 181 (1967).

BOYD, P.R.J., BURNAND, K.G.: Site of bladder-tumor recurrence. - Lancet, 2, 1290 (1974).

BRISSON, A.: Three-dimensional structure of luminal plasma membrane proteine from urinary bladder. - J. Mol. Biol., 166, 21 (1983).

CARINELLI, G.S., MILANI, R., FERRARI, A., MAGGI, R., FRIGERIO, L. GRECO, E., CANDIANI, G.B.: Significance of biopsy of the female vesicle trigone. - Ann. Ostet. Ginecol. Med. Perinat., 100 (2), 221 (1979).

CHOI, J.K.: The fine structure of the urinary bladder of the toad. - J. Cell Biol., 16, 53 (1963).

CIFUENTES, L.: I. Epithelium of vaginal type in the female trigone. II. The clinical problem of trigonitis. - J. Urol., 57, 1028 (1947).

CLARKE, B.G., GHERARDI, G.J.: Urethrotrigonitis or epidermidization of the trigone of the bladder: histological, bacteriological, clinical study. - J. Urol., 87, 545 (1962).

COHEN, S.M., TATEMATSU, M., SHINOHARA, Y., NAKANISHI, K., ITO, N.: Neovascularization in rats during urinary bladder carcinogenesis induced by N-(4-15-Nitro-2-furyl-2 thiazolyl) formamide. - J. NCI, 65 (1), 145 (1980).

CONNERY, D.B.: Leukoplakia of the urinary bladder and its association with carcinoma. - J. Urol., 69, 121 (1953).

COOPER, T.P., WHEELIS, R.F., COREA, R.J.: Random mucosal biopsies in the evaluation of patients with carcinoma of the bladder. - J. Urol., 117, 46 (1977).

CRIPPA, A.: Sulla utilizzazione del tetracetato di piombo commo ossidante in istochemica. - Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 27, 599 (1951).

CULLING, C.F.A., REID, P.E., DUNN, W.L.: The effect of saponification upon certain histochemical reactions of the epithelial mucins of the gastrointestinal tract. - J. Histochem. Cytochem., 19, 654 (1971).

CULLING, C.F.A., REID, P.E., CLAY, M.G., DUNN, L.W.: The histochemical demonstration of O-acylated sialic acid in gastrointestinal mucins. Their association with the potassium hydroxide-periodic acid-Schiff effect. - Histochem. Cytochem., 22, 826 (1974).

CUMMINGS, K.B.: Carcinoma of the bladder: predictors. - Cancer, 45, 1849 (1980).

DAVIES, R., HUNT, A.C.: Surface topography of the female bladder trigone. - J. Clin. Pathol., 34 (3), 308 (1981).

DE KOCK, M.L., ANDERSON, G.K., CLARK, P.P.: Vesical leukoplakia progressing to squamous carcinoma in woman. - Brit. J. Urol., 53 (4), 316 (1981).

DEMPSEY, E.W., SINGER, M., WISLOCKI, G.B.: The increased basophilia of tissue proteins after oxidation with periodic acid. - Stain Technol., 25, 73 (1950).

DIERKS, K.: Der normale mensuelle Zyklus der menschlichen Vaginalschleimhaut. - Arch. f. Gynaek., 130, 46 (1927).

FARROW, G.M., UTZ, D.C., RIFE, C.C.: Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. - Cancer Res., 36, 2495 (1976).

FAYSAL, M.H.: Squamous cell carcinoma of the bladder. - J. Urol., 126 (5), 598 (1981).

FRATELLO, B. zitiert in: PEARSE, A.G.E.: Histochemistry. Theoretical and applied. (Third Ed.). Vol. II. London: Churchill, 1972, p. 1370.

FRIEDELL, G.H., PARIJA, G.C., NAGY, G.K., SOTO, E.A.: The pathology of human bladder cancer. - Cancer, 45 (7), 1823 (1980).

FRIEDELL, G.H., JACOBS, J.B., NAGY, G.K., COHEN, S.M.: The pathogenesis of bladder cancer. - Amer. J. Pathol., 89, 431 (1977).

GAD, A., SYLVEN, B.: On the nature of the high iron diamine method for sulfomucins. - J. Histochem. Cytochem., 17, 156 (1969).

GLEGG, R.E., CLERMONT, Y., LEBLOND, D.P.: The use of lead tetraacetate, benzidine, O-dianisidine and a "film-test" in investigating the periodic-acid-Schiff technic. - Stain Technol., 27, 277 (1952).

GRAUMANN, W.: Erfahrungen mit Bleitetraacetat als Oxydans für 1.2 Glykole. - Z. wiss. Mikr., 61, 361 (1953).

GRAUMANN, W., CLAUSS, W.: Untersuchungen zum cytochemischen Glykogennachweis. II. Mitt. Versuche zum Diastasetest. - Histochemie, 1, 241 (1959).

HALE, A.J.: The effect of sodium hydroxide on the periodic acid Schiff-reaction. - Stain Technol., 25, 160 (1953).

HALE, A.J.: The effect of formalin on the periodic acid Schiff staining of certain types of mucins. - J. Histochem. Cytochem., 3, 411 (1955).

HASHIM, S.A., ACRA, A.N.: An improved lead-tetraacetate Schiff procedure. - Stain Technol., 28, 1 (1953).

HENRY, L., FOX, M.: Histological findings in pseudomembranous trigonitis. - J. Clin. Pathol., 24, 605 (1971).

HICKS, R.M.: The permeability of rat transitional epithelium keratinisation and the barrier to water. - J. Cell Biol., 28, 21 (1966).

HICKS, R.M., WAKEFIELD, J.S.J.: Membrane changes during urothelial hyperplasia and neoplasia. - Cancer Res., 36, 2502 (1976).

HOLLEY, P.S., MELLINGER, G.T.: Leukoplakia of the bladder and carcinoma. - J. Urol., 86, 235 (1961).

HOROWITZ, M.I., PIGMAN, W.: The Glycokonjugates. I. Acad. Press, 36, 1977.

HUKILL, P.B., VIDONE, R.: Histochemistry of mucus and other polysaccharides in tumors. I. Carcinoma of the bladder. - Lab. Invest., 14 (9), 1624 (1965).

ITO, N., HIROSE, M., SHIRAI, T., TSUDA, H., NAKANISHI, K., FUKUSHIMA, S.: Lesions of the urinary bladder epithelium in 125 autopsy cases. - Acta Pathol. Jpn., 31 (4), 545 (1981).

JACOB, J., LUDGATE, C.M., FORDE, J., TULLOCH, W.S.: Recent observations on the ultrastructure of human urothelium. Normal bladder of elderly subjects. - Cell Tiss. Res., 193 (3), 543 (1978).

JAVADPOUR, W., HAKIM, A.A., BUSH, I.M.: Leukoplakia of the bladder in females. - Obst. Gyn., 35, 519 (1970).

JOHNSON, D.E., SCHOENWALD, M.B., AYALA, A.G., MILLER, L.S.: Squamous cell carcinoma of the bladder. - J. Urol., 115, 542 (1976).

JOHNSON, F.R.: Some proliferative and metaplastic changes in transitional epithelium. - Brit. J. Urol., 29, 112 (1957).

KAUFMAN, J.M., FAM, B., JACOBS, S.C.: Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients. - J. Urol., 118, 967 (1977).

KELALIS, P.P., EMMETT, J.L., DE WEERD, J.H.: Leukoplakia of the urinary bladder. Report of a case with unusual features. - Proc. Mayo Clin., 38, 514 (1963).

KLESSEN, C.: Histochemical staining of zymogen granules of pancreatic acinar cells using a permanganate-HID-technique. - Histochemie, 30, 365 (1972).

KLESSEN, C.: Die proteolytische Aktivität gebräuchlicher Diastasepräparate. - Histochemie, 33, 291 (1973).

KLESSEN, C.: Zum Nachweis von Sialinsäure enthaltenden Glykoproteinen in den Mucoidzellen der Adenohypophyse der Ratte. - Histochemie, 35, 297 (1973).

KLESSEN, C.: Spezifität und Kontrollreaktionen in der Kohlehydrathistochemie. - Acta histochem. Suppl. 18, 45 (1977).

KLESSEN, C.: Demonstration of an alkali-PAS-effect using periodic acid at low concentration. - Histochemistry, 56, 299 (1978).

KLESSEN, C.: Zum cytochemischen Glykogennachweis in neutrophilen Granulozyten. Perjodsäure-Schiff-Reaktion und Diastase (Amylase)-Test. - Histochemistry, 62, 191 (1979).

KLESSEN, C., GRAUMANN, W.: Histochemische Untersuchungen zum KOH-PAS-Effekt. - Acta histochem. Suppl. 20, 319 (1978).

KLESSEN, C., REHBEIN, A.: Zur Schnittmontierung mit Chrom-Gelatine und Formol-Gelatine bei Behandlung von Gewebsschnitten mit Perameisensäure. - Histochemistry, 42, 175 (1974).

KOSS, L.G.: Some ultrastructural aspects of experimental and human carcinoma of the bladder. - Cancer Res., 37, 2824 (1977).

KOSS, L.G.: Frühe metaplastische Veränderungen in der Harnblase. - Verh. Dtsch. Ges. Path., 63, 241 (1979).

KOSS, L.G.: Mapping of the urinary bladder, its impact on the concepts of bladder cancer. - Hum. Pathol., 10 (5), 533 (1979).

KOSS, L.G., FREED, S., NAKANISHI, I., FREED, S.Z.: Non-papillary carcinoma in situ and atypical hyperplasia in cancerous bladders. - Urol., 9, 442 (1977).

KOSS, L.G., MELAMED, M.R., KELLY, R.E.: Further cytological and histological studies of bladder lesions in workers exposed to para-amino-diphenyl: Progress report. - J. Natl. Cancer Inst., 43, 233 (1969).

KOSS, L.G., TIAMSON, E.M., ROBBINS, M.A.: Mapping cancerous and precancerous bladder changes. - JAMA, 227, 281 (1974).

KUTLIK, I.E., SESTAKOVA. A.: Eine neue Keratohyalin-Färbemethode mit Permanganat-Hämatoxylin. - Anat. Anz., 128, 314 (1971).

LARSEN, S.A., THOMPSON, T., HALD, T., BARNARD, R.J., GILPIN, C.J., DIXON, J.S., GOSLING, J.A.: Mast cells in interstitial cystitis. - Brit. J. Urol., 54 (3), 283 (1982).

LEV, R., SPICER, S.S.: A histochemical comparison of human epithelial mucins in normal and hypersecretory states including pancreatic cystic fibrosis. - Amer. J. pathol., 46, 23 (1965).

LILLIE, R.D.: On the destruction of cytoplasmatic basophilia (ribonucleic acid) and of the metachromatic basophilia of cartilage by the glycogen splitting enzyme malt diastase. A histochemical study. - Anat. Rec., 103, 611 (1949).

LILLIE, R.D.: Histopathologic technic and practical histochemistry. (Third edition), New York: McGraw-Hill, 1965.

LILLIE, R.D., GRECO, J., LASKEY, A.: Histochemical studies with malt diastase: partial separation of the fractions destroying cytoplasmatic basophilia (ribonucleic acid) and the metachromasia of cartilage. - Anat. Rec., 103, 635 (1949).

LONG, E.D., SHEPHERD, R.T.: The significance and incidence of vaginal metaplasia of the bladder trigone in adult women. - Brit. J. Urol., 55 (2), 189 (1983).

MÄKELÄ, V., KORHONEN, L.K., LILIUS, G.: Carbohydrate-rich compounds in the colonic mucosa of man. I. Histochemical characteristics of normal and adenomatous colonic mucosa. - Cancer, 27, 120 (1970).

MALININ, G.I.: Dimethyl-sulfoxide-lead tetraacetate method for histochemical oxidation of polysaccharides. - J. Histochem. Cytochem., 24, 443 (1976).

MATTILA, J., PITKÄNEN, R., VAALASTI, T., SEPPÄNEN, J.: Fine-structural evidence for vascular injury in patients with interstitial cystitis. - Virchow's Arch. (A), 398 (3), 347 (1983).

McDONALD, D.F., THORSON, T.: Clinical implications of transplantability of induced bladder tumor to intact transitional epithelium in dogs. - J. Urol., 75, 690 (1956).

McMANUS, J.F.A.: Histological demonstration of mucin after periodic acid. - Nature (Lond.), 158, 202 (1946).

McMANUS, J.F.A., MOWRY, R.W.: Effects of fixation on carbohydrate histochemistry. - J. Histochem. Cytochem., 6, 309 (1958).

MELICOW, M.M.: Tumors of the Bladder: A Multifaceted Problem. - J. Urol., 112, 467 (1974).

MONIS, B., DORFMAN, H.D.: Some histochemical observations on transitional epithelium of man. - J. Histochem. Cytochem., 15, 475 (1967).

MORGAN, R.J., CAMERON, K.M.: Vesical leukoplakie. - Brit. J. Urol., 52, 96 (1980).

MOSTOFI, F.K.: Potentialities of bladder epithelium. - J. Urol., 71, 705 (1954).

MURPHY, W.M., NAGY, G.K., RAO, M.R., SOLOWAY, M.S., PARIJA, G.C., COX, C.E., FRIEDELL, G.H.: "Normal" urothelium in patients with bladder cancer. - Cancer, 44, 1050 (1979).

MURPHY, W.M., SOLOWAY, M.S.: Urothelial dysplasia. - J. Urol., 127 (5), 849 (1982).

NATIONAL BLADDER CANCER COLLABORATIVE GROUP A:Development of a strategy for a longitudinal study of patients with bladder cancer. - Cancer Res., 37, 2898 (1977).

NATIONAL BLADDER CANCER COLLABORATIVE GROUP A: Cytology and histopathology of bladder cancer cases in a prospective longitudinal study. - Cancer Res., 37, 2911 (1977).

NEY, C., EHRLICH, J.C.: Squamous epithelium in the trigone of the human female urinary bladder. - J. Urol., 73, 809 (1955).

O'FLYNN, J.D., MULLANEY, J.: Leukoplakia of the bladder. - Brit. J. Urol., 39, 461 (1967).

O'FLYNN, J.D., MULLANEY, J.: Vesical leukoplakia progressing to carcinoma. - Brit. J. Urol., 46, 31 (1974).

PACKHAM, D.A.: The epithelial lining of the female trigone and urethra. - Brit. J. Urol., 43, 201 (1971).

PAGE, B.H., LEVISON, V.B., CURWEN, M.P.: The site of recurrence of non-infiltrating bladder tumors. - Brit. J. Urol., 50, 237 (1978).

PAPPAS, P.W.: The use of a chromalaun-gelatine (subbing) solution as a general adhesive for paraffin sections. - Stain Technol., 46, 121 (1971).

PARSONS, C.G., STAUFFER, C., SCHMIDT, J.D.: Bladder surface glycosaminoglycans: an efficient mechanism of environmental adaptation. - Science, 208, 605 (1980).

PARSONS, C.L., GREENSPAN, C., MULHOLLAND, S.G., MOORE, S.W.: Role of surface mucin in primary antibacterial defense of bladder. - Urol., 9, 48 (1977).

PARSONS, C.L., MULHOLLAND, S.G., SHROM, S.H., HANNO, P.M.: Bladder surface mucin, examination of possible mechanisms for its antibacterial effect. - Invest. Urol., 16, 196 (1978).

PEACHEY, L.D., RASMUSSEN, H.: Structure of the toad's urinary bladder as related to its physiology. - J. Biophys. Biochem. Cytol., 10, 529 (1961).

PEAGEL, R.D.: Histochemical study of contaminants in commercially available diastases and amylases. - J. Histochem. Cytochem., 12, 919 (1964).

PEARSE, A.G.E.: Histochemistry. Theoretical and applied. (Third edition). Vol. II. London: Churchill, 1972.

PERLOW, D.L., GIKAS, P.W., HOROWITZ, E.M.: Effect of vesical overdistension on bladder mucin. - Urol., 18 (4), 380 (1981).

PUGH, R.C.B.: The pathology of cancer of the bladder. - Cancer, 32, 1267 (1973).

RAVETTO, C.: Histochemical identification of N-acetyl-O-diacetylneuraminic acid resistant to neuraminidase. - J. Histochem. Cytochem., 16, 663 (1968).

REECE, R.W., KOONTZ, W.W.: Leukoplakia of the urinary tract: A review. - J. Urol., 114, 165 (1975).

REID, P.E., CULLING, C.F., DUNN, W.L.: Saponification-induced increase in the periodic acid-Schiff reaction in the gastrointestinal tract. Mechanism and distribution of the reactive substance. - J. Histochem. Cytochem., 21, 473 (1973).

RICHIE, J.P., WAISMAN, J.: Squamous cells of the bladder: treatment of radical cystectomy. - J. Urol., 115, 670 (1976).

ROBSON, S.M.: Leukoplakia and carcinoma of the urinary bladder: report of a case with a review of the literature. - J. Urol., 35, 321 (1936).

ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik. (16. Aufl.), München/Wien: Oldenbourg, 1968.

RUNDLE, J.S.H., HART, A.J.C., McGEORGE, A., SMITH, J.S., MALCOLM, A.J., SMITH, P.M.: Squamous cell carcinoma of bladder: A review of 114 patients. - Brit. J. Urol., 54, 522 (1982).

SARMA, K.P.: Squamous cell carcinoma of the bladder. - Int. Surg., 53, 313 (1970).

SCHABAD, A.L.: Darf die Blasenleukoplakie als präkarzinomatös angesehen werden? - Z. Urol., 52, 520 (1959).

SCHADE, R.O.: Some observations on the pathology and natural history of urothelial neoplasms. - Beitr. Pathol., 145, 325 (1972).

SCHADE, R.O., SWINNEY, J.: Precancerous changes in bladder epithelium. - Lancet, 2, 943 (1968).

SCHADE, R.O., SWINNEY, J.: The association of urothelial atypism with neoplasia: its importance in treatment and prognosis. - J. Urol. Baltimore, 109, 619 (1973).

SCHUBERT, G.E., PAVKOVIC, M., KIRCHHOFF, L.: Metaplastic and proliferative processes of the bladder mucosa in elderly patients. - Urologe, 20 (4), 196 (1981).

SHIMIZU, N., KUMAMOTO, T.: A lead-tetra-acetate-Schiff method for polysaccharides in tissue section. - Stain Technol., 27, 97 (1952).

SHROM, S.H., PARSONS, C.L., MULHOLLAND, S.G.: Role of urothelial surface mucoprotein in intrinsic bladder defense. - Urol., 9, 526 (1977).

SIDERI, M.: Junctional pattern in the squamous metaplasia of the female trigone. A freeze-fracture study. - J. Urol., 129 (2), 280 (1983).

SMITH, A.F.: An ultrastructural and morphometric study of bladder tumors. (II). - Virchow's Arch. (Pathol. Anat.), 396, 291 (1982).

SOTO, E.A., FRIEDELL, G.H., TILTMAN, A.J.: Bladder cancer as seen in giant histologic sections. - Cancer, 39, 447 (1977).

SPICER, S.S., DUVENCI, J.: Histochemical characteristics of mucopolysaccharides in salivary and exorbital lacrimal glands. - Anat. Rec., 149, 333 (1966).

SPICER, S.S., LEPPI, T.J., STOWARD, P.J.: Suggestions for a histochemical terminology of carbohydrate-rich tissue components. - J. Histochem. Cytochem., 13, 599 (1965).

STARKLINT, H., JENSEN, N.K., THYBO, E.: The extent of carcinoma in situ in urinary bladders with primary carcinomas. - Acta path. microbiol. scand. Sect. A, 84, 130 (1976).

STARKLINT, J., KYERGAARD, J., JENSEN, N.K.: Types of metaplasia in 40 urothelial bladder carcinomas. - Acta path. microbiol. scand. Sect. A, 84, 137 (1976).

STEIN, E.A., FISHER, E.H.: The resistance of α-amylases towards proteolytic attack. - J. Biol. Chem., 232, 867 (1958).

STREITZ, J.M.: Squamous epithelium in the female trigone. - J. Urol., 90, 62 (1963).

THOMPSON, G.J., STEIN, J.J.: Leukoplakia of the bladder and a report of 34 cases. - J. Urol., 44, 639 (1940). (darin zitiert ROKITANSKY).

TYLER, D.E.: Stratifies squamous epithelium in the vesical trigone and urethra: Finding correlated with the menstrual cycle and age. - Amer. J. Anat., 111, 319 (1962).

UTZ, D.C., FARROW, G.M., RIFE, C.C., SEGURA, J.W., ZINCKE, H.: Carcinoma in situ of the bladder. - Cancer, 45 (7), 1842 (1980).

UTZ, D.C., HANASH, K.A., FARROW, C.N.: The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder. - J. Urol., 103, 160 (1970).

WALKER, B.E.: Electron microscopic observations on transitional epithelium of the mouse urinary bladder. - J. Ultrastruct. Res., 3, 345 (1960).

WALLACE, D.M., HINDMARSH, J.R., WEBB, J.N., RUSUTTIL, A., HARGREAVE, T.B., NEWSAM, E., CHISHOLM, G.B.: The role of multiple mucosal biopsies in the management of patients with bladder cancer. - Brit. J. Urol., 51 (6), 535 (1979).

WARREN, L., SPICER, S.S.: Biochemical and histochemical identification of sialic acid containing mucins of rodent vagina and salivary glands. - J. Histochem. Cytochem., 9, 400 (1960).

WELDON, T.E., SOLOWAY, M.S.: Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. - Urol., 5, 824 (1975).

WIDRAN, J., SANCHEZ, R., GUHN, J.: Squamous metaplasia of the bladder: A study of 450 patients. - J. Urol., 112, 479 (1974).

WIENER, D.P., KOSS, L.G., SABLAY, B., FREED, S.Z.: The prevalence and significance of Brunn's nests. Cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. - J. Urol., 122 (3), 317 (1979).

Veränderungen am Harnblasenepithel des alten Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Plattenepithelmetaplasie

Inaugural-Dissertation
von Ines Klöter

BILDTEIL

ABBILDUNGSLEGENDE

Abb. 1 Trigonalmetaplasie, flache Form.
Übergangsepithel (Pfeile).
Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung x 90

Abb. 2 Plattenepithelinseln im Urothelverband (Pfeile) außerhalb des Trigonums, männliche Harnblase.
HE-Färbung x 90.
Am rechten Bildrand Übergang ins unruhige Epithel.

Abb. 3a Leukoplakie, hypertrophische Form. Lokalisation: Blasendach, Hinterwand.
HE-Färbung x 135
Deutliche Verhornung.

Abb. 3b Leukoplakie, hypertrophische Form.
BTS-Reaktion x 135
Verbreiterte Basalzellschicht: negativer Reaktionsausfall.
Superfiziale Zellschichten enthalten Glykogen in granulärer Form.
Rechter Bildrand: Keratinschuppe.

Abb. 3c Leukoplakie.
Kutliksche Keratohyalin-Färbung x 300
In oberflächlichen Epithelschichten: Keratohyalinkörner (Pfeile).
Oberflächliche Keratinschicht (Pfeile).

Abb. 4a Leukoplakie (atypische Plattenepithelmetaplasie), atrophische Form. Lokalisation: Blasenseitenwand.
HE-Färbung x 300
Verbreiterte Basalzellschicht, Kernpolymorphien und Kernhyperchromasien, deutliche Parakeratose (Pfeil).

Abb. 4b Leukoplakie, atrophische Form, Blasenseitenwand.
BTS-Reaktion x 300
Basalzellschicht: kein Glykogen (Pfeil). Große Mengen Glykogen in allen übrigen Epithelschichten.

Abb. 5a Typische Trigonalmetaplasie (TMP)
BTS-Reaktion x 90
Stark glykogenisiertes Epithel. Reife, papilläre Wuchsform. Zeichen der Glykogenflucht. Basalzellschicht: kein Glykogen. Basalmembran: BTS-positiv.

Abb. 5b TMP
Diastase-BTS-Reaktion x 90
Vollständige Entfernung des Glykogens.

Abb. 5c TMP
PAS-Reaktion x 90
Kein Nachweis von Glykogen. Anfärbung der Glykokalix.

Abb. 6a Lakunen und Cysten im Urothel. Cystitis cystica
Eisenbindungsreaktion (EBR) x 90
Glykokonjugate mit sauren Gruppen zeigen eine starke Affinität zu kolloidalem Eisen (Pfeile).

Abb. 6b Lakunen und Cysten.
BTS-Reaktion x 90
Starke Anfärbung des epithelialen Glykogens der Glykokonjugate in den Cysten und des Oberflächenfilms.

Abb. 6c Lakunen und Cysten
Diastase-BTS-Reaktion x 90
Durch Diastasebehandlung Entfernung des Oberflächenfilms und des epithelialen Glykogens (Pfeile).
Unveränderte Darstellbarkeit der Glykokonjugate in den Cysten.

Abb. 7a Drüsige Metaplasie (Cystitis cystica)
Plattenepithelmetaplasie
HE-Färbung x 75
Unterhalb von unruhigem Urothel (Doppelpfeil) im entzündlich-zellig infiltrierten Bindegewebe: Drüsenlumina (Pfeile).

Abb. 7b Drüsige Metaplasie
Sialidase-EBR-Reaktion x 225
Mucosubstanzen mit sialidaseresistenter Affinität zu kolloidalem Eisen in Drüsenzellen (Pfeile).

Abb. 7c Drüsige Metaplasie
Sialidase-Alcianblau-pH 2,6-Reaktion x 225
Ursprünglich mit AB pH 2,6 darstellbare saure Mucine nach Sialidasebehandlung völlig entfernt.

Abb. 8a Normales Übergangsepithel
HE-Färbung x 90

Abb. 8b Normales Übergangsepithel
BTS-Reaktion x 90
Einzelne Plaques epithelialer Glykokonjugate (Pfeile) und Ausbildung eines dünnen Oberflächenfilms.

Abb. 9a Unruhiges Epithel. Cystitis cystica.
BTS-Reaktion x 225
Sehr hoher Gehalt des Urothels an Glykogen in allen Zellagen.

Abb. 9b Unruhiges Epithel. Cystitis cystica.
EBR-PAS-Reaktion x 225
Verdickter Oberflächenfilm (Pfeil) und intrazelluläre Glykokonjugate stellen sich durch Affinität zu beiden Farbstoffen blauviolett dar.

Abb. 9c Drüsige Metaplasie. Cystitis cystica
AB-BTS-Reaktion x 225
Oberflächenepithel wie auch Epithel der drei drüsig transformierten Epithelknospen zeigen große Mengen AB- und BTS-positives Material (Glykogen und Glykomucine).
Verdickter Oberflächenfilm (Pfeile).
Intraepitheliales Glykomucin bes. am lumenwärts gelegenen Zellpol konzentriert (Pfeile).

Abb. 10a Harnblase mit Leukoplakie
Urachusepithel
BTS-Reaktion x 100
Atypische PEM: hoher Gehalt der Epithelien an Glykogen.
Übergangsepithel: BTS-positive Mucosubstanzen (Pfeile).

Abb. 10b Harnblase mit Leukoplakie
Urachusepithel
Diastase-BTS-Reaktion x 100
Glykogen vollständig aus dem Plattenepithel entfernt. Intraurotheliale Glykokonjugate (Pfeile) und Oberflächenfilm diastaseresistent.

Abb. 11a Übergangsepithel aus Randabschnitten eines multilokalären Übergangszellcarcinoms.
BTS-Reaktion x 90
Intraepitheliales Glykogen in allen Zellagen (Pfeile).

Abb. 11b Urothel. Randabschnitte eines Übergangszellcarcinoms.
BTS-Reaktion x 90
Nebeneinander Auftreten von Glykogen (feingranulär, Glykogenflucht: Pfeile) und Glykokonjugaten (grobflockig: Pfeile).
Mucine ebenfalls intralakunär und im deutlichen Oberflächenfilm.

Abb. 12a Urotheliale Glykokonjugate in einer Harnblase mit Leukoplakie
EBR-Reaktion x 225
Deutliche Affinität der Mucine zu kolloidalem Eisen (Pfeil)

Abb. 12b Urotheliale Glykokonjugate in einer Harnblase mit Leukoplakie
Sialidase-EBR-Reaktion x 225
Sialidase-Vorbehandlung führt zu einer Verstärkung der Affinität der Glykokonjugate zu kolloidalem Eisen.

Abb. 13 Harnblasenmuskulatur. Mastzellen
Perameisensäure HID-Reaktion x 100
Mastzellinfiltration der Muscularis außerhalb des Trigonums in der Harnblase mit atypischer Plattenepithelmetaplasie.
Schwarze Anfärbung der Mastzellen mit dem HID-Reagenz (Pfeile).

Abb. 14 und 15 KOH-PAS-Effekt

Abb. 14a Drüsige Metaplasie. Cystitis cystica
PAS-Reaktion x 100
Schwache Darstellbarkeit cytoplasmatischer Glykokonjugate in den Drüsenepithelien (Pfeil).

Abb. 14b Drüsige Metaplasie. Cystitis cystica
KOH-PAS-Effekt x 100
Verstärkung der PAS-Reaktion durch KOH-Vorbehandlung (Pfeile).

Abb. 15a Urothel aus Randabschnitten eines Übergangszellcarcinoms
PAS-Reaktion x 100
grobflockige Anfärbung der epithelialen Glykomucine

Abb. 15b Urothel aus Randabschnitten eines Übergangszellcarcinoms (Pfeile).
KOH-PAS-Reaktion x 100
Deutliche Verstärkung der PAS-Positivität der Glykokonjugate (Pfeile).

Abb. 16a Trigonalmetaplasie
HE-Färbung x 90
Frau in der Praemenopause. Reifes Plattenepithel, papillärer Aufbau, keine Verhornungstendenz

Abb. 16b Vaginalepithel derselben Frau
HE-Färbung x 90

Abb. 17a Trigonalmetaplasie
HE-Färbung x 90
Frau in der Postmenopause. Ausgereiftes Plattenepithel, papilläre Form, keine oberflächliche Verhornungstendenz.

Abb. 17b Atrophisches Vaginalepithel derselben Frau.
HE-Färbung x 90

Abb. 18a Unruhiges Epithel
HE-Färbung x 180
Normale Schichtung des Urothels aufgehoben (Pfeile).

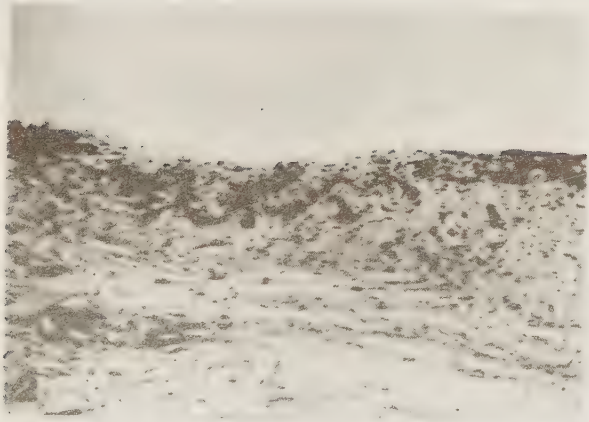
Abb. 18b Unruhiges Epithel
HE-Färbung x 300
Lokale Basalzellenhyperplasie (Pfeile).

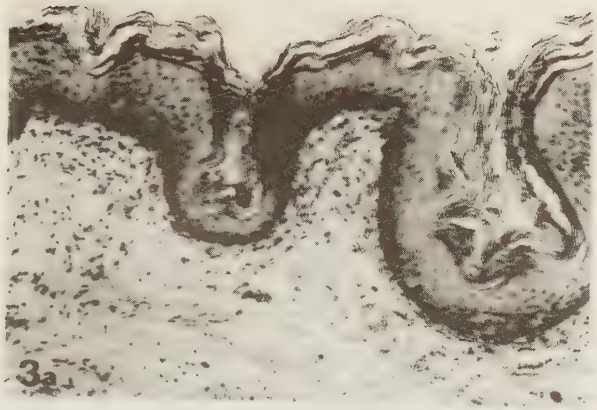
Abb. 18c Unruhiges Epithel
BTS-Färbung x 90
Urothel in allen Schichten sehr glykogenreich.
Deutlicher Oberflächenfilm (Pfeile).

Abb. 19a Übergangsepithel. Epithelhyperplasie über frischer Blutung
HE-Färbung x 90
Übergang zum normalen Epithel durch Pfeil markiert.

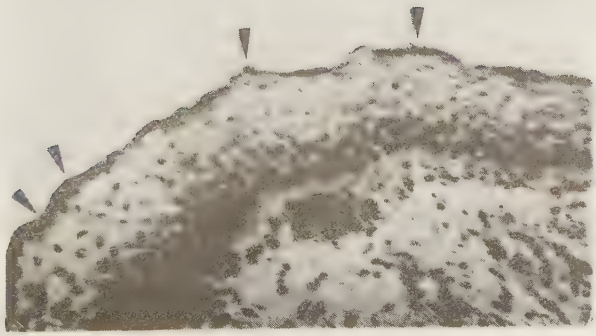
Abb. 19b Übergangsepithel. Epithelhyperplasie über frischer Blutung
BTS-Färbung x 90
Gleiches Präparat wie 19a: alle Zellen im Bereich der epithelialen Hyperplasie enthalten große Mengen an Glykogen.
Übergang zum normalen Urothel durch Pfeil markiert.

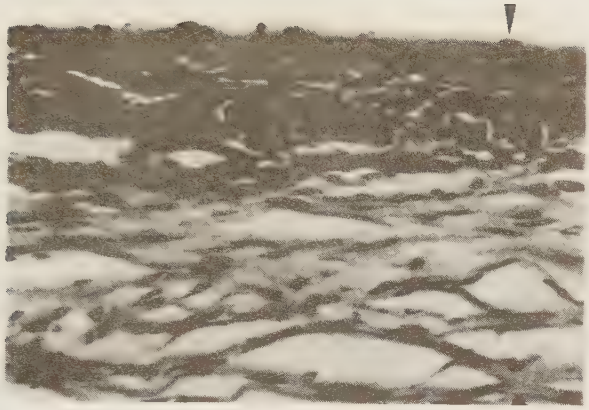
Abb. 19c Übergangsepithel. Epithelhyperplasie über frischer Blutung
Diastase-BTS-Färbung x 90
(s. 19a,b)
Nach Entfernung des Glykogens stellen sich selektiv intraepitheliale Glykokonjugate in grobflockiger Verteilung dar (Pfeile).
Übergang zu normalem Urothel markiert (Pfeil).

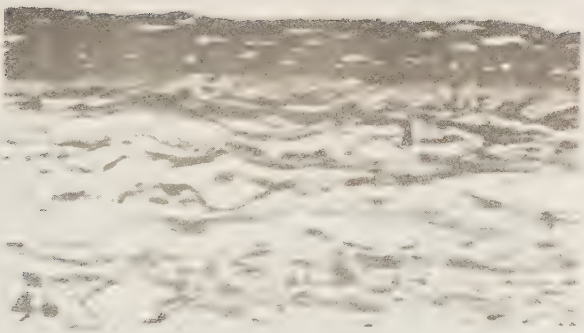



3a

3b



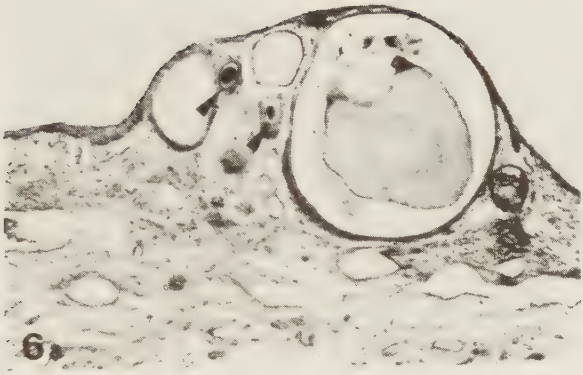




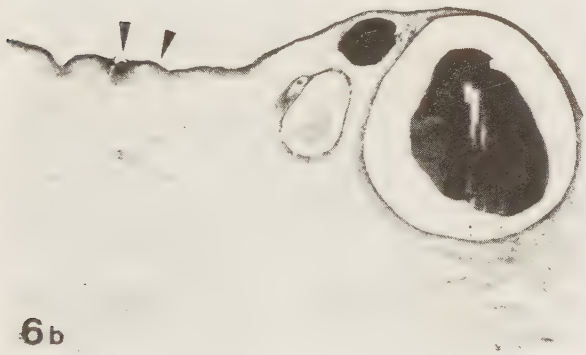
5a

5b

5c



6a

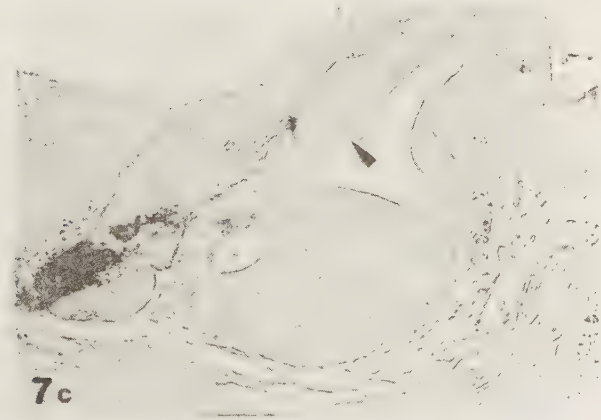


6b

6c

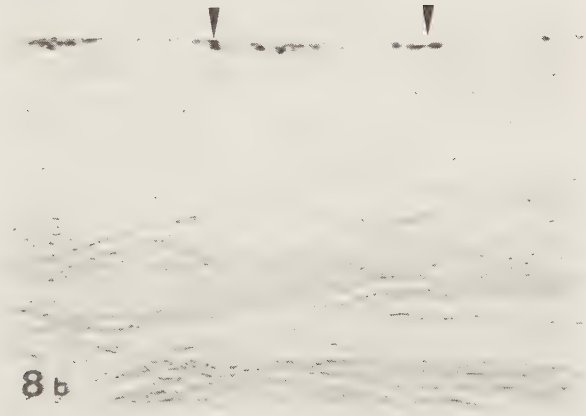
7a

7b

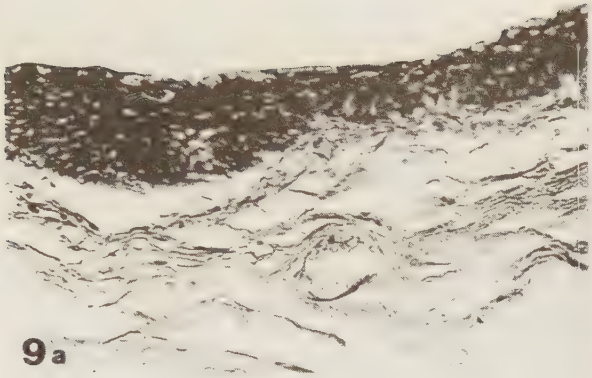


7c

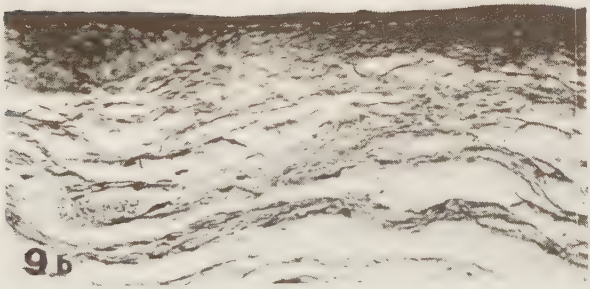
8a



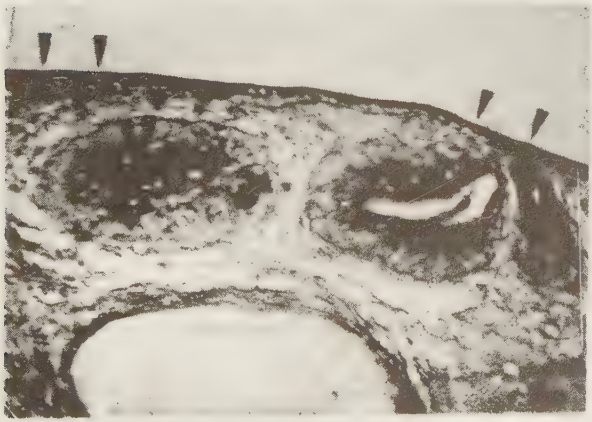
8b

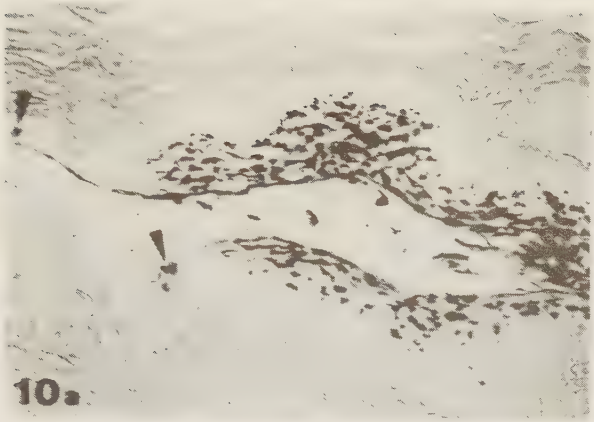


9a

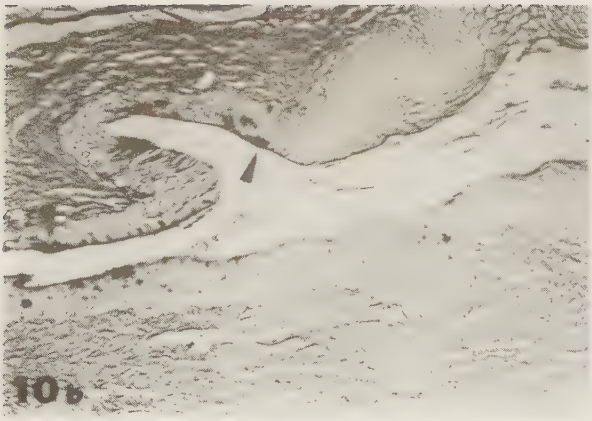


9b

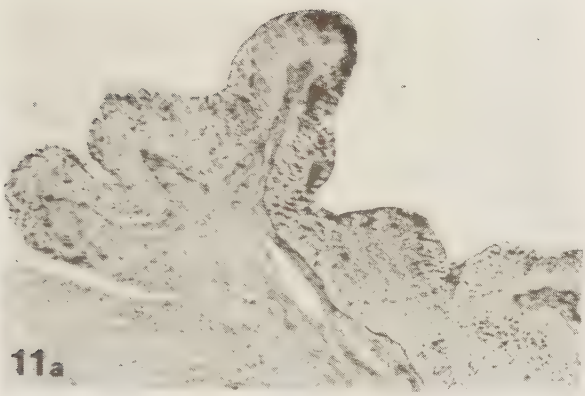




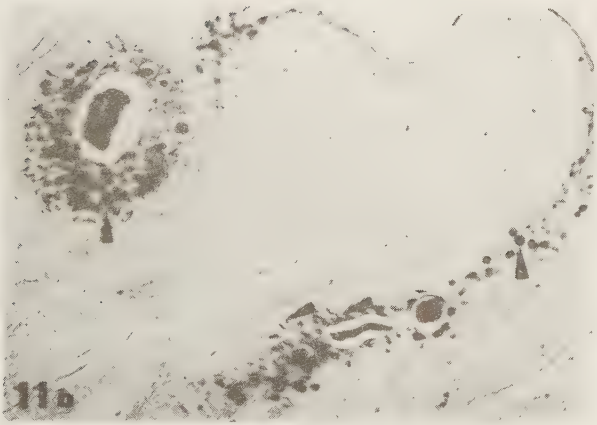
10a



10b



11a



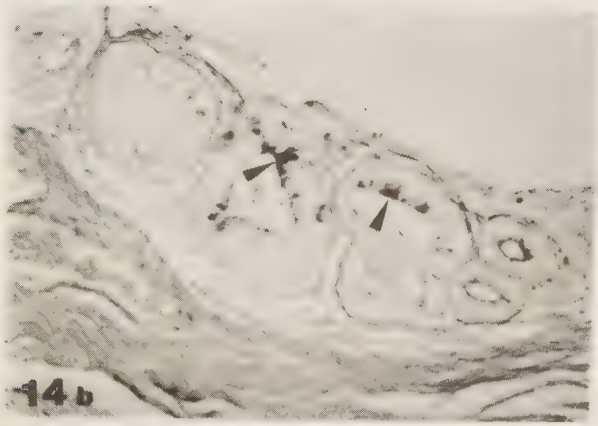
11b

12 a

12 b

13

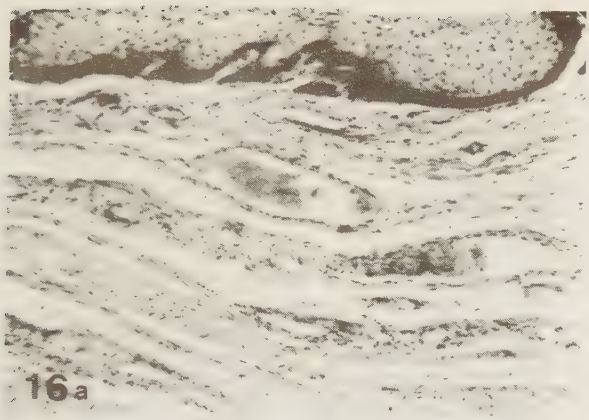
14a

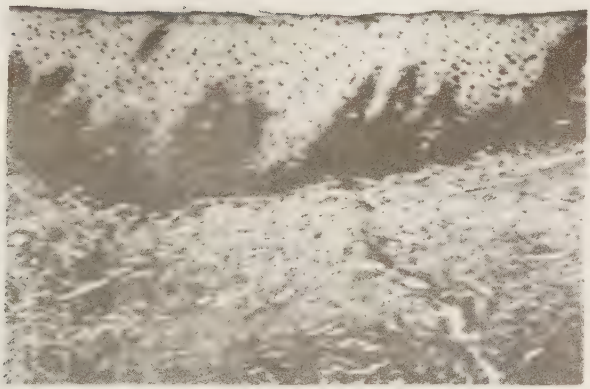


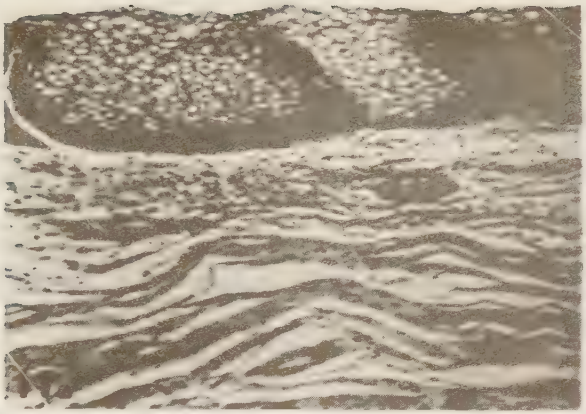
14b

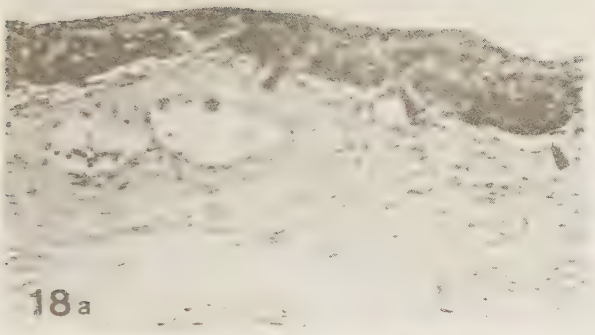
15a

15b


16a







18a

18b

18c

c

Lebenslauf

Am 7.12.1958 wurde ich, Ines Johanna Barbara Klöter, als Tochter des Diplom-Kaufmanns Harald Klöter und seiner Ehefrau Liselotte geb. Hollmann in Wuppertal geboren. Im Anschluß an den Besuch der Grundschule führte ich ab 1968 meine Schulausbildung am Neusprachlichen Gymnasium Am Kothen in Wuppertal fort und erlangte dort im Juni 1977 die Allgemeine Hochschulreife.
Im Herbst 1977 begann ich mit dem Medizinstudium an der Ruhr-Universität Bochum; dort legte ich im August 1979 die Ärztliche Vorprüfung ab. Das Weiterstudium erfolgte an der Gesamthochschule Essen, 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung August 1980. Im Frühjahr 1980 begann ich als Doktorandin am Pathologischen Institut der Städtischen Kliniken Wuppertal bei Herrn Professor Dr. med. G. E. Schubert mit meiner Dissertation. Von Juni bis Oktober 1981 führte ich am Anatomischen Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter Anleitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ch. Klessen histochemische Untersuchungen am Harnblasenepithel des Menschen durch. Zum Sommersemester 1981 wechselte ich an die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, wo ich den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im August 1982 ablegte. Ausbildung im Praktischen Jahr an der Universität Galway/Irland und an der Universität Erlangen-Nürnberg (Wahlfach Neurologie). 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung/Schriftlicher Teil: Oktober 1983 und Ablegen des Staatsexamens mit der Mündlichen Prüfung am 22.11.1983 in Erlangen. Am 4.12.1983 erhielt ich die Approbation als Arzt.